

基于细胞实验、网络药理学和分子对接探究苯乙醇苷类成分的促神经再生作用构效关系及机制

刘傲雪¹, 万 凤², 胡江雪¹, 米祖正¹, 李 强^{1*}, 司银楚^{2*}

1. 北京中医药大学 中药学院, 北京 102488

2. 北京中医药大学 中医学院, 北京 102488

摘要: **目的** 探究苯乙醇苷类化合物 (PHGs) 对神经干细胞 (NSCs) 增殖的影响, 揭示 PHGs 促神经再生作用的构效关系, 并运用网络药理学方法及分子对接初步探究 PHGs 促进神经再生的机制。 **方法** 利用胎鼠 NSCs 及 CCK-8 法比较 PHGs 促 NSCs 增殖的作用, 借助网络药理学预测 PHGs 活性成分促进神经再生的关键靶点及通路, 选取活性成分、活性成分共同作用靶点进行分子对接。 **结果** CCK-8 结果显示, 红景天苷不能促进 NSCs 的增殖, 安格洛苷 C 对 NSCs 的增殖具有一定的效果, 木通苯乙醇苷 B、毛蕊花糖苷、异毛蕊花糖苷、松果菊苷和管花苷 A 对 NSCs 增殖的促进效果较好。6 种 PHGs 通过作用于 AKR1B1、APP、CA2 等靶点及 Ras、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 等通路发挥神经再生作用, 活性成分与其共同作用靶点蛋白结合能力较好。 **结论** PHGs 通过多靶点、多通路发挥神经再生作用, 其促神经再生作用与结构相关, 苯丙烯酰基是 PHGs 发挥重要作用的重要基团, 甲氧基的有无、糖基的数量、糖基的位置及乙酰基的有无, 都会影响 PHGs 的促进作用。 **关键词:** 苯乙醇苷; 神经干细胞; 增殖; 构效关系; 网络药理学; 分子对接; 木通苯乙醇苷 B; 毛蕊花糖苷; 异毛蕊花糖苷; 松果菊苷; 管花苷 A

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2025)01-0136-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.01.013

Exploring neural regeneration effect, structure-activity relationship, and mechanism of phenylethanoid glycosides based on cell experiments, network pharmacology, and molecular docking

LIU Aoxue¹, WAN Feng², HU Jiangxue¹, MI Zuzheng¹, LI Qiang¹, SI Yinchu²

1. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China

2. School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China

Abstract: Objective To investigate the effects of phenylethanoid glycosides (PHGs) on the proliferation of neural stem cells (NSCs), reveal the structure-activity relationship of PHGs in neural regeneration, and explore the mechanism of PHGs promoting neural regeneration using network pharmacology methods and molecular docking. **Methods** The effect of PHGs on promoting NSCs proliferation was compared using fetal mouse NSCs and CCK-8 assay. Network pharmacology was used to predict the key targets and pathways of PHGs active ingredients in promoting neural regeneration. The active ingredients and their combined targets were selected for molecular docking. **Results** The CCK-8 results showed that salidroside could not promote the proliferation of NSCs, while angoroside C had a certain effect on the proliferation of NSCs. Calceolarioside B, acteoside, isoacteoside, echinacoside, and tubuloside A had better promoting effects on the proliferation of NSCs. Seven types of PHGs exert neural regeneration effects by acting on targets such as AKR1B1, APP, CA2, as well as pathways such as Ras signaling pathway and MAPK signaling pathway. The active ingredients had a good binding ability to the target proteins they interact with. **Conclusion** PHGs exert neural regeneration through multiple targets and pathways, and their neural regeneration is structurally related. Phenylacryloyl is an important functional group for PHGs, and the presence or absence of methoxy groups, the number and position of sugar groups, and the presence or absence of acetyl groups all affect the promoting effect of PHGs.

Key words: PHGs; NSCs; proliferation; structure activity relationship; network pharmacology; molecular docking; calceolarioside B; acteoside; isoacteoside; echinacoside; tubuloside A

收稿日期: 2024-07-03

作者简介: 刘傲雪 (1999—), 硕士研究生。E-mail: fnjoss@163.com

*通信作者: 李 强, 研究员, 研究方向为中药药效物质基础。E-mail: lq_cn@126.com

司银楚, 教授, 研究方向为中医药促进脑损伤修复的机制。E-mail: bjsiyinchu@sina.com

神经系统疾病是严重影响人类健康的重大疾病之一。调查显示,2021 年,全球约有 3.4 亿人患有神经系统疾病,致 1.11 千万人死亡^[1]。传统治疗方式以药物、手术为主,控制疾病进程,但缺乏有效的治疗方式。神经损伤后的恢复是神经系统疾病治疗中的重要问题,神经再生对于阿尔茨海默病、脑卒中等多种神经系统疾病的预后具有重要意义。

神经干细胞(NSCs)是指存在于中枢神经系统(CNS)中具有可再生能力的一类多能性神经细胞^[2]。NSCs 的特点是能够自我更新、多向分化等。CNS 损伤后,侧脑室室管膜下区(SVZ)和海马齿状回颗粒细胞下层(SGZ)区域的 NSCs 会发生增殖、迁移并分化为神经元和神经胶质细胞,通过营养支持、调节炎症反应、定向分化替代神经元、重建神经环路和功能、旁分泌神经生长因子等发挥治疗作用^[3]。因此,NSCs 是阐述神经再生作用的重要因素,可运用 NSCs 体外模型说明药物的促神经再生作用。

基于中医肾脑理论,肾中精气会影响脑髓的充盈和发育^[4],补肾药对于神经系统的作用不可忽视。地黄、肉苁蓉、玄参是常用的补肾药,苯乙醇苷类化合物(PHG)是地黄、肉苁蓉、玄参中的重要成分。PHGs 是一类由苯乙醇苷元与糖类脱水缩合而成的糖苷类化合物,中心糖常为葡萄糖,中心葡萄糖的 4 位、6 位常与咖啡酰基、阿魏酰基等苯丙烯酰基连接^[5],具有抗菌^[6]、抗肿瘤^[7]、神经保护^[8]等多种药理作用。研究表明,地黄、玄参中的成分毛蕊花糖苷对体外培养的 NSCs 具有明显的促增殖作用^[9],地黄、肉苁蓉中的成分松果菊苷对体外 NSCs 的增殖具有积极的促进作用^[10]。

目前关于 PHGs 促神经再生作用、构效关系及其作用机制的相关研究有限,缺乏 PHGs 对 NSCs 增殖作用的对比及整体认识。因此,本研究选取红景天苷、安格洛苷 C、木通苯乙醇苷 B、毛蕊花糖苷、异毛蕊花糖苷、松果菊苷和管花苷 A 结构相近的常见 PHGs 为研究对象,利用 NSCs 为神经再生体外模型,比较 7 种 PHGs 的促神经再生作用,分析其构效关系,借助网络药理学预测活性 PHGs 的作用靶点,结合基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析,分析其作用通路,运用分子对接确定成分与靶点之间的作用力。

1 材料

1.1 实验动物

孕 15~18 d SD 大鼠(SPF 级),购于斯贝福

(北京)生物技术有限公司,许可证号:SYXK(京)2023-0011。实验经过北京中医药大学医学与实验动物伦理委员会审查,符合相关伦理要求(动物伦理编号:BUCEM-2024052107-2249)。

1.2 主要试剂

无水乙醚(批号:20220926,北京市通广精细化工公司委托制造);DMEM/F12 培养基、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、B27 无血清添加剂、青链霉素混合液、胰蛋白酶(批号:2912966、032308.L2723、2814927、2441878、2523117,赛默飞世尔科技有限公司);D-Hank's 解剖液(批号:240005003,北京索莱宝科技有限公司);胎牛血清(批号:23110704,浙江天杭生物科技股份有限公司);PBS 缓冲液(VivaCell,批号:2349389;上海诺宁生物科技有限公司);CCK-8 试剂盒(批号:7E2070D,南京诺唯赞生物科技股份有限公司);红景天苷、安格洛苷 C、木通苯乙醇苷 B、毛蕊花糖苷、异毛蕊花糖苷、松果菊苷、管花苷 A(质量分数均为 98%,批号:AFBH0403、AF21052502、AFBK1505、AZ22011365、AFBK1506、AZ22031406、AFCC1408,成都埃法生物科技有限公司)。

1.3 仪器

BJ-2CD 超净工作台(上海博讯实业有限公司医疗设备厂);TS2-S-SM 倒置相差显微镜(日本 Nikon 公司);311 二氧化碳恒温细胞培养箱(Thermo Fisher Scientific LLC);Epoch 酶标仪(美国 BioTek 仪器有限公司)。

2 方法

2.1 体外细胞实验

2.1.1 胎鼠 NSCs 体外分离培养 孕 15~18 d 的 SD 雌性大鼠称质量,无水乙醚麻醉,麻醉后的大鼠用 75%乙醇进行腹部消毒,打开腹腔,取出胎鼠置于 75%乙醇中。分离胎鼠,取胎鼠大脑半球,剥离脑膜、血丝,将大脑半球剪碎并用吸管吹打直至肉眼看不见组织,胰蛋白酶消化,等体积胎牛血清终止消化,离心,基础培养基清洗,加入完全培养基调整细胞浓度为 $1 \times 10^6 \cdot \text{mL}^{-1}$,置于 37 °C、5% CO₂ 的培养箱中培养。

培养 3 d 后,将细胞悬液离心,加入 0.05%胰蛋白酶消化 5 min,加入等体积 10%胎牛血清终止消化,离心弃上清,用基础培养基清洗,加入完全培养基调整细胞浓度为 $1 \times 10^6 \cdot \text{mL}^{-1}$,置于 37 °C、5% CO₂ 的培养箱中培养。

2.1.2 CCK-8 法检测 PHGs 对 NSCs 增殖的影响 取第 2 代 NSCs 悬液,将细胞悬液浓度调整至 $2.5 \times$

$10^5 \cdot \text{mL}^{-1}$, 每孔 100 μL 接种于 96 孔板, 设置给药组 (100 μL 药液+100 μL 细胞悬液)、药物调零组 (100 μL 药液+100 μL 完全培养基)、对照组 (100 μL 完全培养基+100 μL 细胞悬液)、完全调零组 (200 μL 完全培养基)。红景天苷、安格洛昔 C、木通苯乙醇苷 B、毛蕊花糖苷、异毛蕊花糖苷、松果菊苷及管花苷 A 质量浓度分别设置为 25、50、100、200、400、800 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。给药培养 72 h。每孔加 20 μL 体积的 CCK-8 溶剂, 孵育 4 h, 450 nm 酶标仪检测吸光度 (A) 值, 计算细胞增殖率。

$$\text{增殖率} = (A_{\text{给药}} - A_{\text{药物调零}}) / (A_{\text{对照}} - A_{\text{完全调零}})$$

2.1.3 统计学处理 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 并用 SPSS 20 软件处理。采用单因素 ANOVA 检验, $P < 0.05$ 为具有统计学意义。事后比较时, 方差齐者用 LSD 比较, 方差不齐者用 Tamhane's T2。

2.2 PHGs 促神经再生作用机制网络药理学预测

2.2.1 PHGs 成分靶点和神经再生靶点筛选 运用 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 检索 PHGs 活性成分 (安格洛昔 C、木通苯乙醇苷 B、毛蕊花糖苷、异毛蕊花糖苷、松果菊苷、管花苷 A), 下载 SDF 格式结构文件或获取 SMILES 号, 导入 SWISS 数据库 (<http://swisstargetprediction.ch/>), 选取 Probability > 0 的靶点作为成分预测靶点。以 “nerve regeneration” 为关键词, 分别在 OMIM 数据库 (<https://omim.org/>)、DRUGBANK 数据库 (<https://www.drugbank.com/>)、GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>) 检索, 获取神经再生相关靶点, 合并去重。使用 Venny2.1.0 网站 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>)^[11] 确定 PHGs 作用靶点、神经再生靶点的交集靶点, 绘制韦恩图。将相关数据导入 Cytoscape3.10.2 软件, 构建成分-靶点-疾病网络。将所得交集靶点导入 STRING 数据库 (<https://cn.string-db.org/>), 生物种类设置为 “Rattus norvegicus”, 最小相互作用阈值设定为 Confidence > 0.4, 第一层、第二层所展示的最大交互数量均设置为不超过 50, 以 tsv 格式导出结果, 将结果导入 Cytoscape3.10.2 软件, 构建潜在靶点的蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络图。

2.2.2 潜在靶点的 GO 与 KEGG 富集分析 运用 Metascape 平台 (<https://metascape.org/>) 对潜在靶点进行 GO 及 KEGG 富集分析, 输入物种选择为 “R.norvegicus”, 输出物种选择为 “H.sapiens”, 导出结果, 将结果以 P 值由低到高进行排序, GO 富集

分析中选取排名前 10 的结果在微生信平台 (<https://www.bioinformatics.com.cn/>) 进行分析柱状图的绘制, KEGG 富集分析中选取排名前 10 且与神经再生相关的结果在微生信平台进行气泡图的绘制, 并将所得通路与通路相关靶点导入 Cytoscape3.10.2 软件, 绘制靶点-通路网络图。

2.3 分子对接

通过分析细胞实验及网络药理学结果确定活性成分及活性成分共同作用的靶点蛋白, 在 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 获取活性成分 SDF 格式文件, 使用 Chem 3D 软件将活性成分能量最小化, 并转化为 PDB 格式, 在 PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 获取去靶点蛋白的 PDB 格式文件, 运用 PyMol 软件进行去水处理。运用 AutoDock-Tools1.5.6 分子对接工具对成分、靶点进行分析计算及分子对接, 运用 PyMol 软件对分子对接结果进行可视化展示。

3 结果

3.1 PHGs 促 NSCs 增殖作用

结果如图 1 所示, 与对照组相比, 红景天苷各质量浓度均不能促进 NSCs 的增殖, 安格洛昔 C 对 NSCs 的增殖具有一定的促进作用, 木通苯乙醇苷 B、毛蕊花糖苷、异毛蕊花糖苷、松果菊苷和管花苷 A 促进 NSCs 增殖作用较好。

3.2 PHGs 促神经再生作用机制预测

细胞实验结果显示, 红景天苷不能促进 NSCs 增殖, 安格洛昔 C、木通苯乙醇苷 B、毛蕊花糖苷、异毛蕊花糖苷、松果菊苷及管花苷 A 均可促进 NSCs 增殖, 故后续仅对以上 6 种活性 PHGs 作用靶点进行预测。通过 SWISS 数据库预测获得 6 种活性 PHGs (表 1) 的潜在作用靶点 16 个, 6 种活性 PHGs 作用靶点的交集靶点为 3 个, 分别是醛酮还原酶 1B1 (AKR1B1)、淀粉样前体蛋白 (APP) 及 CA2, 通过 OMIM、Drugbank、GeneCards 数据库获得神经再生靶点 1 230 个, 通过 Venn 图分析两者交集靶点 7 个, 分别是 AKR1B1、APP、CA2、ADORA2A、GAA、基质金属蛋白酶 2 (MMP-2) 和 MET, 韦恩图见图 2, 活性成分-靶点-疾病网络图见图 3。

通过 STRING 平台将第一层、第二层所展示的最大交互数量均设置为不超过 50, 利用 7 个交集靶点获取潜在作用靶点 107 个, 潜在作用靶点 PPI 网络图见图 4。运用 Metascape 平台对 107 个潜在作用靶点进行 GO 与 KEGG 富集分析, 并利用柱状图

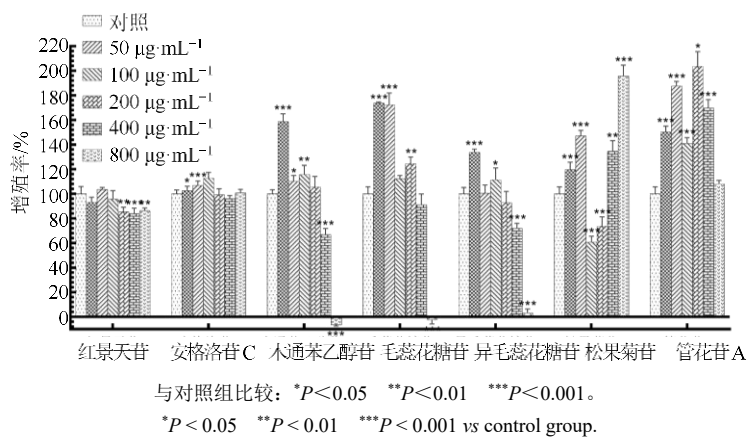


图 1 7 种 PHGs 对 NCSs 增殖的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=4$)
Fig. 1 Effects of seven PHGs on proliferation of NCSs ($\bar{x} \pm s$, $n=4$)

表 1 6 种 PHGs 活性成分及作用靶点
Table 1 Six active ingredients and targets of PHGs

编号	活性成分	作用靶点
P1	安格洛昔 C	AKR1B1、APP、CA2、MET、MMP2
P2	木通苯乙醇苷 B	ADORA2A、AKR1B1、APP、CA2、GAA
P3	毛蕊花糖苷	ADORA2A、AKR1B1、APP、CA2、GAA、MMP2
P4	异毛蕊花糖苷	ADORA2A、AKR1B1、APP、CA2、GAA、MMP2
P5	松果菊苷	ADORA2A、AKR1B1、APP、CA2、GAA、MMP2
P6	管花苷 A	ADORA2A、AKR1B1、APP、CA2、GAA、MMP2

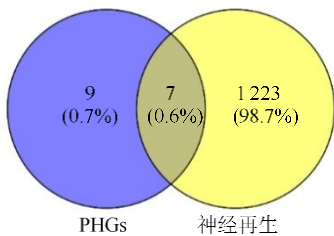


图 2 PHGs 活性成分靶点与神经再生靶点韦恩图
Fig. 2 Venn diagram of PHGs active ingredient targets and nerve regeneration targets

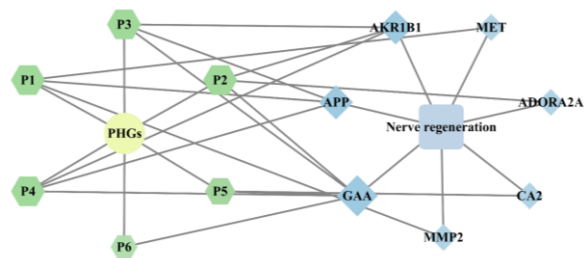


图 3 活性成分-靶点-神经再生网络图
Fig. 3 Active ingredient target nerve regeneration network diagram

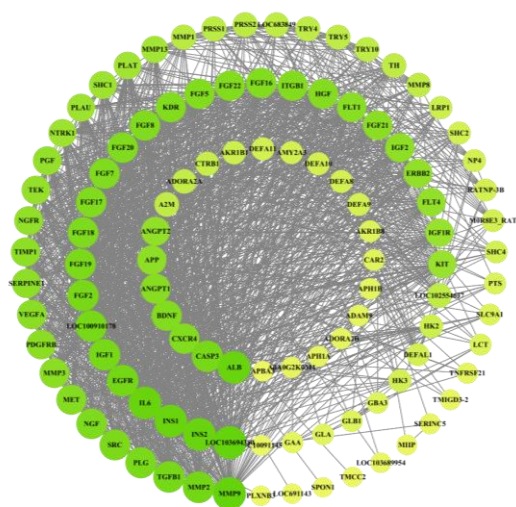


图 4 潜在作用靶点 PPI 网络图
Fig. 4 Potential target PPI network diagram

及气泡图对分析结果进行可视化。GO 分析结果表明潜在作用靶点通过调节信号通路、磷酸化等发挥生物作用,涉及的细胞成分包括囊泡腔、分泌颗粒腔等,并影响信号受体激活剂活性、信号受体调节活性等生物功能,结果见图 5。

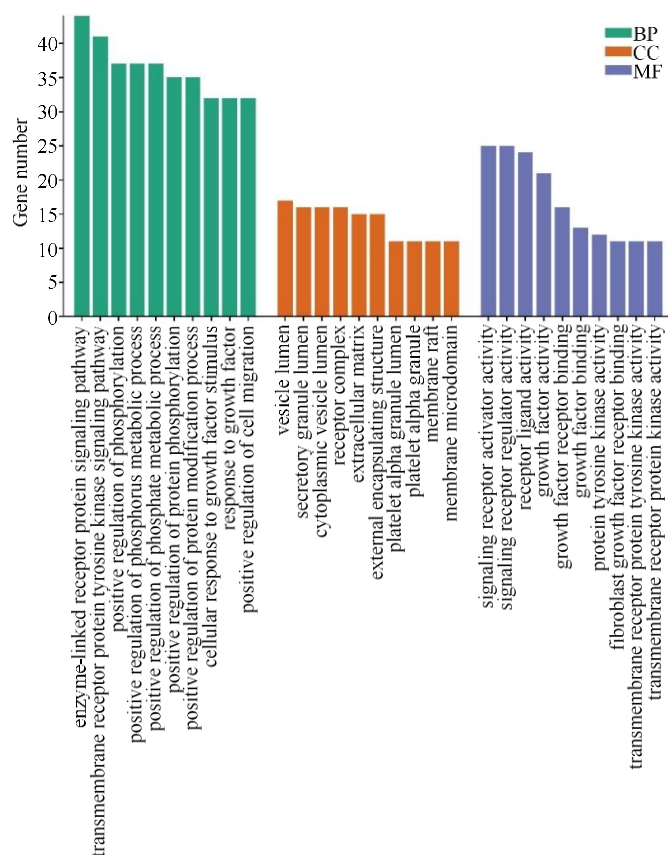


图 5 GO 富集分析柱状图

Fig. 5 GO enrichment analysis bar chart

KEGG 富集分析结果表明, PHGs 通过调控 Ras 信号通路、MAPK 信号通路等发挥神经再生作用, 结果见图 6。

将 KEGG 富集分析所得通路及通路相关靶点导入 Cytoscape3.10.2 软件, 绘制靶点-通路网络图, 见图 7。

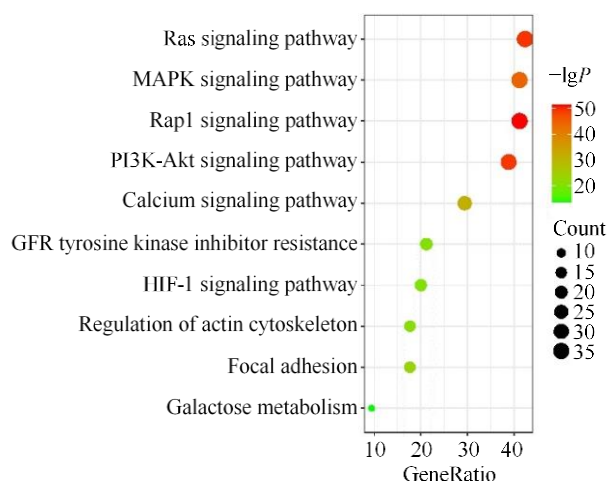


图 6 KEGG 富集分析气泡图

Fig. 6 KEGG enrichment analysis bubble chart

3.3 活性成分与共同作用靶点蛋白的分子对接

由 SWISS 数据库预测 6 种活性 PHGs 潜在作用靶点的结果可知, 6 种活性 PHGs 作用靶点的交集靶点为 AKR1B1、APP 及 CA2。将 6 种活性成分 (安格洛昔 C、木通苯乙醇苷 B、毛蕊花糖苷、异毛蕊花糖苷、松果菊苷、管花苷 A) 与 3 个交集靶点蛋白 (AKR1B1、APP、CA2) 进行分子对接。当成分与靶点蛋白的结合能 $\leq -20.93 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 时, 说明两者有较好的结合能力。结果显示 (表 2、图 8), 除安格洛昔 C 与 APP 靶点蛋白外, 6 种活性成分与其共同作用靶点蛋白均能自发结合, 且绝大多数具有较好的结合能力, 说明 AKR1B1、APP、CA2 可能是 PHGs 促进神经再生的关键靶点。安格洛昔 C 与 APP 靶点蛋白不能自发结合, 与细胞实验中安格洛昔 C 促进 NSCs 增殖效果较弱的结果一致。

4 讨论

神经再生是指受损神经系统结构和功能发生修复的过程。当神经系统疾病患者神经中枢损伤后, NSCs 被激活, 并以单个迁移或者链式迁移方式到达神经受损区域, 替换变性坏死的神经元, 发挥

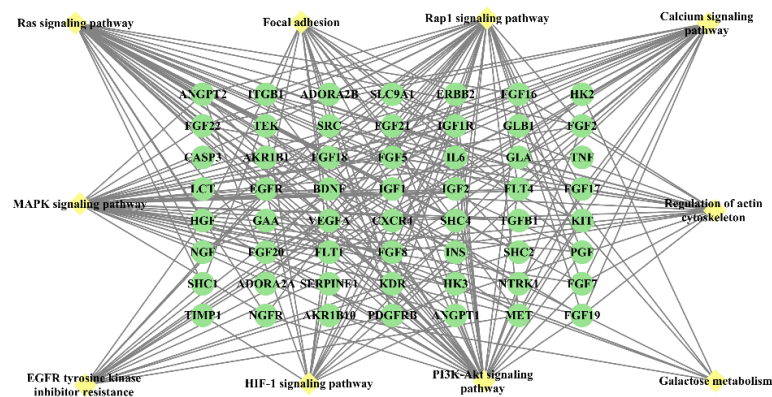


图 7 靶点-通路网络图

Fig. 7 Target pathway network diagram

表 2 活性成分共同作用靶点分子对接结合能
Table 2 Docking binding energies of target molecules for active ingredients and their combined action

活性成分	结合能/(kJ·mol ⁻¹)		
	AKR1B1	APP	CA2
安格洛昔 C	-32.23	0.42	-34.74
木通苯乙醇苷 B	-45.21	-16.74	-46.46
毛蕊花糖苷	-39.77	-20.93	-46.46
异毛蕊花糖苷	-46.46	-27.21	-42.70
松果菊苷	-36.84	-23.44	-32.65
管花苷 A	-30.14	-25.12	-35.16

其代偿和修复作用，促进神经再生^[12]。因此，促进神经再生可从根源上解决神经系统疾病患者神经功能障碍的问题^[13]。

NSCs 增殖是神经再生的重要环节，而现有研究主要关注松果菊苷、毛蕊花糖苷等 PHGs 对 NSCs 的作用^[9-10]，对其他 PHGs 的促增殖作用及作用机制研究较少，且未将常见 PHGs 对 NSCs 的作用进行比较，未对其构效关系进行阐述。

本研究运用 NSCs 体外模型，结合网络药理学技术及分子对接，分析 PHGs 的促神经再生作用、

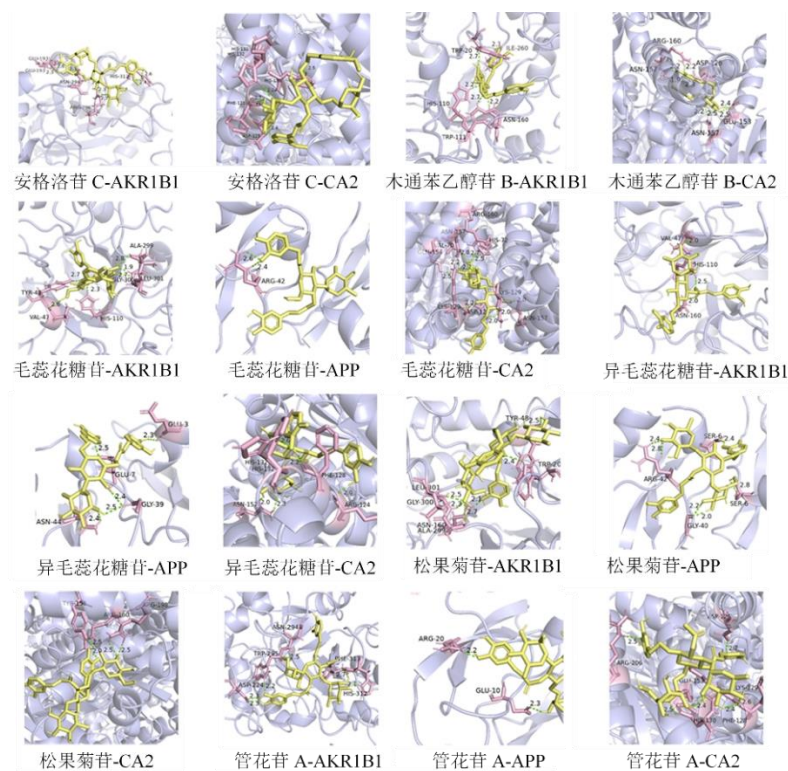


图 8 活性成分共同作用靶蛋白分子对接可视化结果

Fig. 8 Visualization results of protein molecular docking between active ingredients and active ingredients interacting together

构效关系及作用机制。细胞实验结果表明,与其他给药组相比,红景天苷对 NSCs 的增殖无促进作用,这说明苯丙烯酰基是重要的活性基团;与除红景天苷组外的其他给药组相比,安格洛昔 C 促 NSCs 增殖效果明显较弱,这说明甲氧基的存在会影响 PHGs 的促神经再生作用,这可能与脂溶性的改变有关;松果菊苷促 NSCs 增殖效果好于毛蕊花糖苷,说明糖基的数量会影响活性;毛蕊花糖苷促 NSCs 增殖效果好于异毛蕊花糖苷,这说明糖基位置影响活性;管花苷 A 促 NSCs 增殖效果好于松果菊苷,这说明乙酰基的存在会提高 PHGs 的活性。网络药理学结果表明,PHGs 通过作用于 AKR1B1、APP、CA2、ADORA2A、GAA、MMP-2 和 MET 靶点,并参与 Ras 信号通路、MAPK 信号通路、Rap1 信号通路、PI3K-Akt 信号通路等实现促神经再生的作用。分子对接结果表明,AKR1B1、APP、CA2 可能是 PHGs 发挥促 NSCs 增殖作用的核心靶点。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Collaborators G 2 N S D. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990-2021: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 [J]. *Lancet Neurol*, 2024, 23(4): 344-381.
- [2] Bonaguidi M A, Wheeler M A, Shapiro J S, et al. *In vivo* clonal analysis reveals self-renewing and multipotent adult neural stem cell characteristics [J]. *Cell*, 2011, 145(7): 1142-1155.
- [3] Grochowski C, Radzikowska E, Maciejewski R. Neural stem cell therapy-brief review [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2018, 173: 8-14.
- [4] 印会河. 中医基础理论 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1984.
Yin Huihe. *Basic Theory of Traditional Chinese Medicine* [M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press, 1984
- [5] 宋光西, 马玲云, 魏锋, 等. 苯乙醇苷的分布及药理活性研究进展 [J]. *亚太传统医药*, 2011, 7(4): 169-171.
Song G X, Ma L Y, Wei F, et al. The distribution of mangiferin benzyl ethanol research progress and pharmacological activities [J]. *Asia Pac Tradit Med*, 2011, 7(4): 169-171.
- [6] 姜醒, 鲁丽敏, 张春蕾, 等. 连翘中具有抗菌活性的苯乙醇苷类化学成分研究 [J]. *中国现代中药*, 2017, 19(5): 642-647.
- [7] Jiang X, Lu L M, ZHANG C L, et al. Antibacterial phenylethanoid glycosides from fruits of *Forsythia suspensa* [J]. *Mod Chin Med*, 2017, 19(5): 642-647.
- [8] 王芬, 唐皓, 周厚元, 等. 臭牡丹苯乙醇苷类成分的鉴定及体外抗人肺腺癌 A549 细胞的机制研究 [J]. *天然产物研究与开发*, 2023, 35(3): 444-452, 459.
- [9] Wang F, Tang H, Zhou H Y, et al. Identification of phenylethanoid glycosides from *Clerodendrum bungei* and its mechanism of anti-human lung adenocarcinoma A549 cell *in vitro* [J]. *Nat Prod Res Dev*, 2023, 35(3): 444-452, 459.
- [10] Zhao Y, Wang S J, Pan J, et al. Verbascoside: A neuroprotective phenylethanoid glycosides with anti-depressive properties [J]. *Phytomedicine*, 2023, 120: 155027.
- [11] 林慧敏, 段伟兵, 邵瑞, 等. 毛蕊花糖苷通过激活 PI3 K/AKT 通路促进成年小鼠神经干细胞增殖 [J]. *中国药理学通报*, 2016, 32(6): 836-840.
- [12] Lin H M, Duan W B, Shao R, et al. Acteoside promotes proliferation of neural stem cells from adult mice by activating PI3K/AKT pathway [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2016, 32(6): 836-840.
- [13] 魏维. 松果菊苷对神经干细胞体外增殖的影响 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2015.
- [14] Wei W. Effect of echinacoside on proliferation of neural stem cells *in vitro* [D]. Fuzhou: Fujian University of Traditional Chinese Medicine, 2015.
- [15] 廖韵诺, 赵凯丽, 郭宏伟. 中药网络药理学的应用与挑战 [J]. *中草药*, 2024, 55(12), 4204-4213.
- [16] Liao Y N, Zhao K L, Guo H W. Application and challenges of network pharmacology research in traditional Chinese medicine [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2024, 55(12), 4204-4213.
- [17] 招远祺, 乔利军, 袁龙健, 等. 从神经干细胞角度探索中医药介入中枢神经再生的研究策略 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2015, 21(7): 915-918.
- [18] Zhao Y Q, Qiao L J, Yuan L J, et al. Exploring the research strategy of Chinese medicine intervening in central nerve regeneration from the perspective of neural stem cells [J]. *J Basic Chin Med*, 2015, 21(7): 915-918.
- [19] Sun M K. Roles of neural regeneration in memory pharmacology [J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13(3): 406-407.

[责任编辑 齐静雯]