

基于数据挖掘和网络药理学探讨中药复方治疗阿尔茨海默病用药规律及作用机制

陈卓¹, 李许诺¹, 徐子乔¹, 许佳琪², 杨虹颖¹, 郑珏彦¹, 钟光成¹, 杨从¹, 王奇^{1*}

1. 广州中医药大学 科技创新中心, 广东 广州 510405

2. 中山大学附属第七医院 皮肤科, 广东 深圳 518107

摘要: **目的** 系统整理并归纳总结阿尔茨海默病(AD)的中药复方临床用药规律及特点, 研究核心中药的潜在作用机制。**方法** 通过检索中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、维普生物医学数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(SinoMed)、EMbase、PubMed、Cochrane Library 和 Web of Science 数据库自建库至 2024 年 4 月中药复方治疗 AD 的临床研究, 筛选数据并使用 Excel 建立数据库。运用 R Studio 软件进行中药频次、频率、剂量、功效、性味、归经、关联规则和层次聚类分析。利用网络药理学方法预测核心中药的潜在作用靶点和通路, 从 TCMSP 数据库和 OMIM 等数据库中分别获取中药与 AD 相关的靶点, 取交集靶点后上传至 STRING 数据库构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络, 将结果导入 Cytoscape 3.9.1 软件中, 运用 CytoNCA 工具计算网络拓扑参数并得到关键靶点, 并进行基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。**结果** 在纳入的 131 首方剂中, 中药频次以石菖蒲、熟地黄和川芎应用最广。中药功效前 3 名分别为补虚药、活血化瘀药和安神药。中药四性以温、平居多, 五味中甘、苦、辛味为主, 归经中以肝、肾和心为主。关联规则分析中支持度 $\geq 12\%$ 、置信度 $\geq 80\%$ 时, 共得到关联规则 19 条。高频中药聚类分析得到 6 类中药。核心中药石菖蒲、熟地黄和川芎与 AD 的交集靶点 124 个, 经拓扑学分析得到其治疗 AD 的 8 个关键靶点, 包括丝氨酸/苏氨酸激酶 1(AKT1)、肿瘤坏死因子(TNF)、Jun 原癌基因(JUN)等。KEGG 分析结果提示主要涉及神经营养因子(neurotrophin)、AD、C 型凝集素受体(C-type lectin receptor)等信号通路。**结论** 该研究总结归纳了中药复方治疗 AD 的用药规律, 用药以补益肝肾、活血化瘀和化痰开窍为主。揭示了核心中药通过不同通路治疗 AD 的多种机制, 为后续中药复方临床用药和科学研究提供参考。

关键词: 中药复方; 阿尔茨海默病; 数据挖掘; 网络药理学; 用药规律; 作用机制

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)07-1960-14

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.07.024

Exploring medication rule and mechanism of traditional Chinese medicine formulas in treatment of Alzheimer's disease through data mining and network pharmacology

CHEN Zhuo¹, LI Xunuo¹, XU Ziqiao¹, XU Jiaqi², YANG Hongying¹, ZHENG Jueyan¹, ZHONG Guangcheng¹, YANG Cong¹, WANG Qi¹

1. Science and Technology Innovation Center, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

2. Department of Dermatology, the Seventh Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Shenzhen 518107, China

Abstract: **Objective** To systematically review and summarize the clinical application patterns and characteristics of traditional Chinese medicine (TCM) formulas in the treatment of Alzheimer's disease (AD) and to investigate the potential mechanisms of action of core Chinese herbs. **Methods** A comprehensive literature search was conducted in CNKI, Wanfang, VIP, SinoMed, EMbase, PubMed, Cochrane Library, and Web of Science for clinical studies on TCM formulas for AD from database inception to April 2024. Data were screened and compiled into a database using Excel. R Studio software was employed to analyze the frequency, dose, efficacy, properties, meridian tropism, association rules, and hierarchical clustering of the included Chinese herbs. Network pharmacology was used to predict the potential targets and pathways of core Chinese herbs. Targets related to both the selected herbs and AD were obtained from

收稿日期: 2024-12-04

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82274616); 广东省基础与应用基础研究基金企业联合基金项目(2022A1515220121)

作者简介: 陈卓(1998—), 女, 硕士研究生, 从事中医药防治脑病研究。E-mail: 1326848377@qq.com

*通信作者: 王奇, 男, 教授, 博士生导师, 从事中医药防治脑病研究。E-mail: wangqi@gzucm.edu.cn

the TCMSP and OMIM databases, and their intersection was uploaded to the STRING database to construct a protein-protein interaction (PPI) network. The results were then imported into Cytoscape 3.9.1, and key targets were identified through network topology analysis using the CytoNCA tool. Gene ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analyses were subsequently performed. **Results** Among the 131 included formulas, *Acorus Tatarinowii*, *Rehmannia glutinosa*, and *Ligusticum chuanxiong* were the most frequently used herbs. The three most common therapeutic effects were tonifying deficiency, promoting blood circulation and removing blood stasis, and calming the mind. In terms of the four natures of Chinese medicine, warm and neutral properties were predominant, while the five flavors were mainly sweet, bitter, and pungent. The primary meridian tropisms were the liver, kidney, and heart. Association rule analysis identified 19 rules with a support threshold of $\geq 12\%$ and a confidence level of $\geq 80\%$. High-frequency herbs were clustered into six categories. A total of 124 overlapping targets were identified for the core Chinese herbs (*Acorus Tatarinowii*, *Rehmannia Glutinosa*, and *Ligusticum Chuanxiong*) in AD treatment, with eight key targets determined through topological analysis, including serine/threonine kinase 1 (AKT1), tumor necrosis factor (TNF), and Jun proto-oncogene (JUN). KEGG pathway analysis indicated that the primary signaling pathways involved neurotrophin, Alzheimer's disease, and C-type lectin receptor pathways. **Conclusion** This study systematically summarizes the therapeutic patterns of TCM formulas for AD, with an emphasis on tonifying the liver and kidney, promoting blood circulation to remove blood stasis, and resolving phlegm to open orifices. It elucidates the multiple mechanisms by which core Chinese herbs exert therapeutic effects through different pathways, providing valuable references for future clinical applications and scientific research on TCM formulas for AD.

Key words: traditional Chinese medicine formula; Alzheimer's disease; data mining; network pharmacology; medication regularity; mechanism of action

阿尔茨海默病(AD)是一种神经退行性疾病,是痴呆最常见的病因之一, 占所有痴呆病因的60%~80%, 临床表现为慢性进行性的学习记忆能力减退, 并伴有情绪调节障碍以及运动能力的丧失, AD 典型的病理特征主要包括 β -淀粉样蛋白的沉积和 tau 蛋白过度磷酸化所形成的神经元纤维缠结^[1]。据世界卫生组织发布的《公共卫生领域应对痴呆症全球现状报告》显示, 截至 2019 年, 全世界估计有 5 520 万的痴呆患者, 至 2050 年痴呆患者预计将达到 1.39 亿, 其照护成本给社会和家庭带来了较大的经济负担^[1-2]。AD 发病机制尚未完全明确, 目前常用治疗药物为单靶点药物, 只能暂时改善症状, 难以逆转 AD 的病理进程^[3]。

AD 可以根据临床症状及特征将其归属于中医的“痴呆”或“健忘”等范畴。中医认为 AD 病位在脑, 与心肝脾肾均有密切关系, 其基本病机为本虚标实, 肾精亏虚, 不能充养髓海为本, 痰、瘀实邪阻遏脑窍为标, 为标本共同作用的结果, 中医药治疗 AD, 因其多成分、多靶点、多通路等优势受到人们的关注, 但仍缺乏规律性的研究^[4]。基于此, 本研究通过数据挖掘, 系统整理并归纳总结中药复方治疗 AD 的用药规律及特点, 同时结合网络药理学探讨核心中药治疗 AD 的作用机制, 为中药复方临床遣方用药提供参考。

1 数据与方法

1.1 数据挖掘方法

1.1.1 数据来源 数据来源于中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、维普生物医学数据库维普(VIP)、中国生物医学文献数据库(SinoMed)、EMbase、PubMed、Cochrane Library 和 Web of Science 数据库。检索时间自建库起至 2024 年 4 月, 语言限定为中、英文, 检索范围包括学术出版期刊、学术论文, 检索词采用主题词结合自由词形式。如在 CNKI 的专业检索栏输入 (SU='阿尔茨海默病'+ '阿尔茨海默症'+ '老年痴呆'+ '老年性痴呆') AND (SU='中医'+ '中药'+ '中西医'+ '中医药'+ '方剂'+ '方药') AND (SU='随机对照实验'+ '随机'+ '临床观察'+ '疗效'+ '临床')。

1.1.2 纳入标准 (1) 纳入的研究为随机对照试验, 招募至少 1 组接受中医治疗的受试者; (2) 研究对象临床明确诊断为 AD 的患者, 西医诊断标准符合美国国立精神病、语言、卒中研究所和 AD 相关疾病协会(NINCDS-ADRDA)与精神疾病的诊断和统计手册中有关 AD 的诊断标准^[5]; (3) 干预包括中药汤剂、中药颗粒和其他中药内服的中药复方且均有规定剂量; (4) 治疗结果明确有效; (5) 同一数据多次发表或报道的仅保留数据最完整的文献。

1.1.3 排除标准 (1) 病例报告、综述、会议报告、

学位论文、动物实验和理论讨论文章；(2) 中医治疗包括针灸等外治法或其他中西医结合治疗方式；

(3) AD 合并其他认知障碍或其他严重疾病(如恶性肿瘤、糖尿病、冠心病等)的文献；(4) 无法确定患者是否患有 AD 的文献；(5) 除去基础方带有的辨证加减中药。

1.1.4 规范标准 依据《中国药典》2020 年版和《中华本草》规范中药名称,并以《中药学》新世纪第五版进行补充^[6-8]。以《中药学》新世纪第五版来规范中药的药物功效、性味、归经和推荐用量,并以《中华本草》进行补充。如“山茱萸”规范为“山茱萸”,“仙灵脾”规范为“淫羊藿”。

1.1.5 构建数据库 使用文献管理软件 EndNoteX9 对检索到的文献进行管理,由 2 名研究人员基于上述纳入和排除标准进行文献的筛选和提取,如出现分歧由第 3 位研究成员参与讨论并进行判定,最终筛选出 104 篇符合要求的期刊文献,将文献中 131 首方剂的基本方录入 Excel 进行处理,录入信息包括文献题目、第一作者、发表日期、处方成分和剂量,以此建立中药复方治疗 AD 的数据库。

1.1.6 数据分析 通过 R Studio 进行用药规律分析,包括中药频次、频率、剂量、功效、性味、归经统计及关联规则分析和层次聚类分析。综合用药规律分析的结果,筛选核心中药。

1.2 网络药理学分析

1.2.1 核心中药成分、靶点筛选 综合用药频次、功效、性味归经、关联规则和聚类分析结果筛选出治疗 AD 的核心中药,使用中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)收集核心中药的活性成分,以口服生物利用度(OB)≥30%和类药性(DL)≥0.18 为筛选条件,筛选得到核心中药的活性成分及其相关靶点。再将上述活性成分数据集输入 SwissTargetPrediction 平台(<http://swisstargetprediction.ch/>),选择物种为“Homo sapiens”,条件设为“Probability>0”,检索其作用靶点,合并去重后最终得到活性成分作用靶点。

1.2.2 核心中药-AD 共有靶点及核心中药-AD 共有靶点韦恩图及蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络的构建 通过 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)、OMIM 数据库(<https://www.omim.org/>)和 DrugBank 数据库(<https://go.drugbank.com/>)以“Alzheimer's disease”为关键词检索疾病靶点,对 GeneCards 数据库得到

的靶点依据“relevance score”值>4 倍中位数进行筛选,并合并各数据库靶点进行去重与标准化处理。将核心中药活性成分作用靶点和 AD 相关靶点取交集后得到共有靶点,即为核心中药治疗 AD 的作用靶点。将数据导入微生信平台(<https://www.bioinformatics.com.cn/>)得到韦恩图。将共有靶点导入 STRING 数据库(<https://cn.string-db.org/>),选择物种仅限于“Homo sapiens”,设置置信度得分≥0.4,使用 Cytoscape 软件构建潜在关键靶点网络,基于 CytoNCA 工具分析交集靶点的网络拓扑性质参数,包括度值(degree)、介度(BC)和紧密度(CC)等,进行网络拓扑分析,记录蛋白间相互作用类型及得分,生成 PPI 网络图。

1.2.3 “疾病-核心中药-活性成分-共有靶点”网络图的构建和可视化分析 将“核心中药”“AD 靶点”“核心中药活性成分”以及“共有靶点”导入 Cytoscape 软件,构建出“疾病-核心中药-活性成分-共有靶点”网络图。

1.2.4 生物通路富集分析 运用 DAVID 数据库(<https://davidbioinformatics.nih.gov/>)进行共有靶点的基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析。其中,GO 功能分析包含生物过程(BP)、分子功能(MF)和细胞组成(CC)3 个部分。

2 结果

2.1 数据挖掘结果

2.1.1 文献筛选结果 检索各数据库共得到 8 413 篇文献,经过去重、初筛、排除非临床文献等,最终纳入 131 首方剂,见图 1。

2.1.2 用药频次、频率、剂量分析 将 131 首方剂进行处理,共涵盖了 156 种中药,一首处方最多包含了 19 味中药,最少包含 2 味中药,平均每首方剂含 10.23 味中药。使用次数≥15 次的高频中药有 29 种(859 次),占总频次的 64.10%。出现频率最高的 6 种中药分别是石菖蒲、熟地黄、川芎、远志、茯苓、黄芪。在高频中药中,石菖蒲、熟地黄、川芎、远志、茯苓和山茱萸等多种中药平均剂量均大于推荐剂量,表明了这些中药在 AD 治疗中的重要性。结果见表 1。

2.1.3 高频中药功效统计 对高频中药的功效进行统计分析,共涵盖 9 种功效分类,使用频数最多的是补虚药(455 次,频率 52.97%),其次是活血化瘀药(131 次,频率 15.25%),中药功效分类归纳统计见表 2。

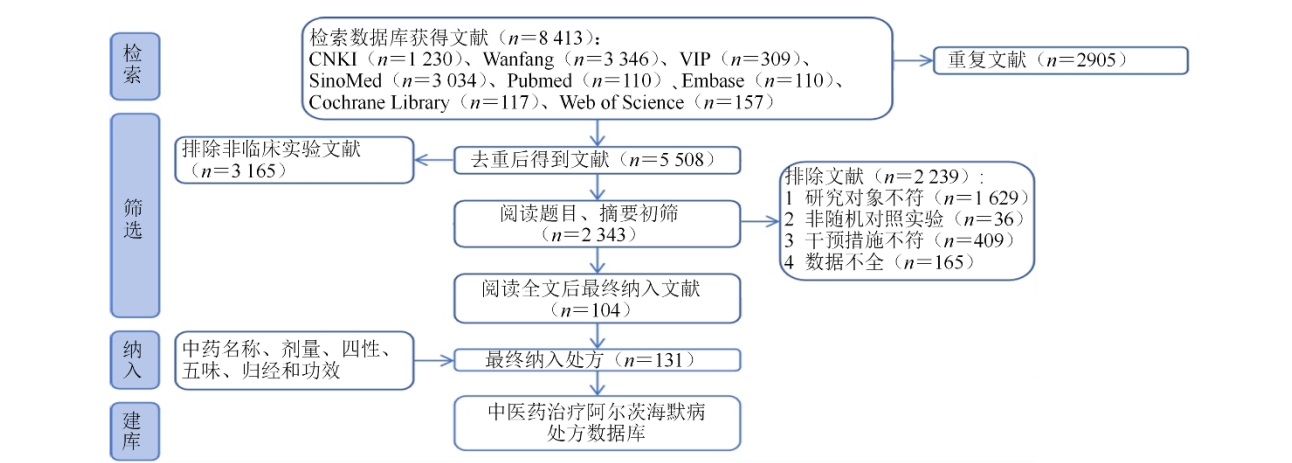


图 1 中药复方治疗 AD 的文献筛选及数据库构建流程

Fig. 1 Literature screening and database building process for treatment of AD with traditional Chinese medicine formulas

表 1 高频中药应用频次、频率及用量

Table 1 Usage counts, frequency, and dosage of high-frequency herbs

序号	中药名称	频次	频率/%	最低剂量/g	最高剂量/g	平均剂量/g
1	石菖蒲	65	49.62	0.11	20	11.57±3.83
2	熟地黄	55	41.98	2.00	30	15.47±6.60
3	川芎	54	41.22	0.11	20	11.13±3.48
4	远志	48	36.64	0.11	15	10.07±3.62
5	茯苓	47	35.88	9.00	30	15.02±5.51
6	黄芪	47	35.88	0.57	120	24.44±21.20
7	当归	42	32.06	0.11	20	11.96±3.48
8	山茱萸	36	27.48	1.25	20	12.42±3.92
9	枸杞子	30	22.90	2.03	30	16.33±5.60
10	甘草	29	22.14	0.83	20	7.61±4.91
11	白术	28	21.37	9.00	20	13.43±2.85
12	丹参	28	21.37	0.11	30	16.04±6.50
13	党参	26	19.85	2.25	30	14.36±6.18
14	山药	25	19.08	8.00	30	16.32±6.79
15	郁金	25	19.08	8.00	30	12.12±4.34
16	桃仁	24	18.32	0.11	20	11.34±3.76
17	淫羊藿	24	18.32	0.38	30	12.56±5.07
18	赤芍	23	17.56	0.11	15	11.61±3.48
19	益智	22	16.79	10.00	30	13.91±5.00
20	制何首乌	21	16.03	10.00	24	15.24±4.37
21	陈皮	20	15.27	2.00	18	10.85±3.60
22	红花	20	15.27	0.11	15	10.36±3.42
23	人参	20	15.27	1.35	20	10.92±4.83
24	酸枣仁	18	13.74	10.00	30	18.39±7.93
25	肉苁蓉	17	12.98	10.00	30	14.35±4.82
26	菟丝子	17	12.98	10.00	30	18.71±6.14
27	炙甘草	17	12.98	3.00	15	7.53±2.85
28	胆南星	16	12.21	3.00	12	8.78±2.85
29	黄精	15	11.45	10.00	30	16.47±6.28

表 2 高频中药的功效统计

Table 2 Statistics of high-frequency herbs efficacy			
序号	功效	频数	频率/%
1	补虚药	455	52.97
2	活血化瘀药	131	15.25
3	安神药	66	7.68
4	开窍药	65	7.57
5	利水渗湿药	47	5.47
6	收涩药	36	4.19
7	清热药	23	2.68
8	理气药	20	2.33
9	化痰止咳平喘药	16	1.86

2.1.4 药味、药性、归经分析 根据《中国药典》2020 年版和《中药学》新世纪第五版,从四性五味和归经方面对 156 种中药属性进行分析,对同一味中药的多个药味、药性、归经分别进行统计。结果表明涉及 7 种药味,累计出现 2 155 次,其中甘(790 次,36.66%)、辛(517 次,23.99%)和苦(515,23.90%)居多。共涉及 5 种药性,共累计出现 1 340 次,其中温(707 次,52.76%)、平(333 次,24.85%)和寒(229 次,17.09%)居多。共涉及 12 种经络,累计出现 3 488 次,其中肝(691 次,19.81%)、肾(617 次,17.69%)、心(569 次,16.31%)频次排在前列。结果见图 2。

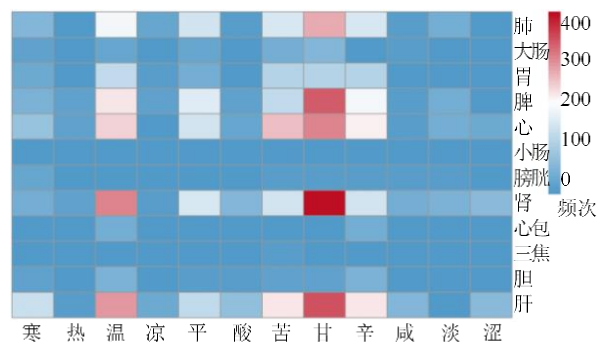


图 2 中药复方治疗 AD 的性味归经热图

Fig. 2 Heat map of nature, flavor, and meridian tropism of AD by traditional Chinese medicine formulas

2.1.5 高频中药关联规则分析 为了阐明中药联合用药的临床应用,在 R Studio 中使用 Apriori 算法对高频中药进行了关联分析。设置支持度 $\geq 10\%$,置信度 $\geq 80\%$,最大前项数为 5,提升度 ≥ 1 的条件挖掘常用方剂中的潜在中药组合,得到核心中药组合 19 组。支持度表明规则出现的概率,置信度反映规则预测的准确程度,提升值 >1 说明前后项之间均具有关联性。高频中药之间的关联规则分析结果见表 3,高频中药之间关联气泡图见图 3。

2.1.6 高频中药聚类分析 使用 R Studio 对高频

表 3 高频中药关联规则分析

Table 3 Association rules analysis of high-frequency herbs

序号	后项	前项	支持度/%	置信度/%	提升度
1	熟地黄	山药	15.27	80.00	1.91
2	桃仁	红花	13.74	90.00	4.91
3	石菖蒲	制何首乌	13.74	85.71	1.73
4	川芎	红花	12.98	85.00	2.06
5	桃仁	川芎+红花	12.21	94.12	5.14
6	川芎	红花+桃仁	12.21	88.89	2.16
7	红花	川芎+桃仁	12.21	88.89	5.82
8	熟地黄	山药+山茱萸	12.21	88.89	2.12
9	山茱萸	山药+熟地黄	12.21	80.00	2.91
10	川芎	赤芍+红花	11.45	100.00	2.43
11	赤芍	川芎+红花	11.45	88.23	5.03
12	红花	赤芍+川芎	11.45	83.33	5.46
13	川芎	赤芍+红花+桃仁	10.69	100.00	2.43
14	红花	赤芍+川芎+桃仁	10.69	100.00	6.55
15	桃仁	赤芍+红花	10.69	93.33	5.09
16	桃仁	赤芍+川芎+红花	10.69	93.33	5.09
17	红花	赤芍+桃仁	10.69	87.50	5.73
18	川芎	赤芍+桃仁	10.69	87.50	2.12
19	赤芍	川芎+红花+桃仁	10.69	87.50	4.98

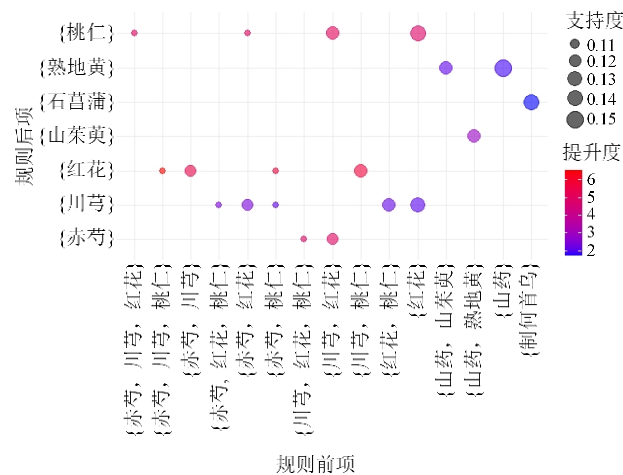


图 3 高频中药的关联规则气泡图

Fig. 3 Association rule bubble chart of high-frequency herbs

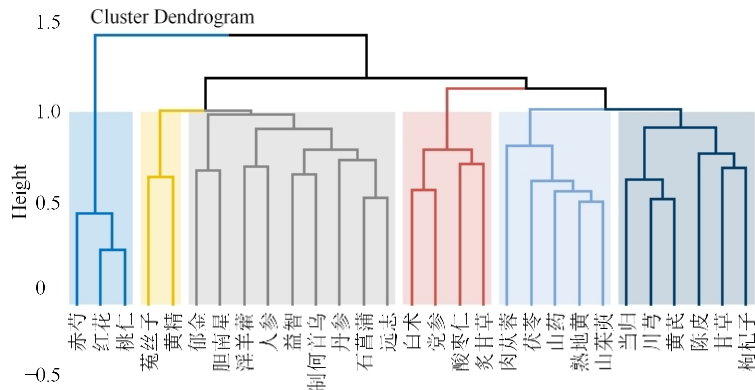


图 4 高频中药的聚类分析树状图

Fig. 4 Cluster analysis tree of high-frequency herbs

表 4 核心中药有效活性成分						
Table 4 Active ingredients in core Chinese herbs						
序号	MOL ID	名称	相对分子质量	OB/%	DL	来源
1	MOL002135	杨梅酮 (myricanone)	356.45	40.60	0.51	川芎
2	MOL000422	山柰酚 (kaempferol)	286.25	41.88	0.24	石菖蒲
3	MOL001494	亚油酸乙酯 (mandenol)	308.56	42.00	0.19	川芎
4	MOL003542	8-异戊烯基山柰酚 (8-isopentenyl-kaempferol)	354.38	38.04	0.39	石菖蒲
5	MOL002151	川芎酮 (senkyunone)	326.52	47.66	0.24	川芎
6	MOL003576	桉脂素 (eudesmine)	386.48	52.35	0.62	石菖蒲
7	MOL000359	谷甾醇 (sitosterol)	414.79	36.91	0.75	熟地黄、川芎
8	MOL000433	叶酸 (folic acid)	441.45	68.96	0.71	川芎
9	MOL000449	豆甾醇 (stigmasterol)	412.77	43.83	0.76	熟地黄
10	MOL003578	环阿屯醇 (cycloartenol)	426.80	38.69	0.78	石菖蒲
11	MOL002140	川芎啉 (perlolyrine)	264.30	65.95	0.27	川芎
12	MOL002157	川芎萜呋内酯 (wallichilide)	412.57	42.31	0.71	川芎

中药进行聚类分析，度量区间采用 binary 距离，聚类方法为 ward.D2 法，共得到 6 类中药。C1：赤芍、红花、桃仁；C2：菟丝子、黄精；C3：郁金、胆南星、淫羊藿、人参、益智、制何首乌、丹参、石菖蒲、远志；C4：白术、党参、酸枣仁、炙甘草；C5：肉苁蓉、茯苓、山药、熟地黄、山茱萸；C6：当归、川芎、黄芪、陈皮、甘草、枸杞子。结果见图 4。

2.2 网络药理学结果

2.2.1 核心中药成分、靶点筛选 基于数据挖掘结果，选择石菖蒲、熟地黄、川芎 3 味中药作为核心中药。以 $OB \geq 30\%$ ， $DL \geq 0.18$ 为筛选条件，从 TCSMP 数据库中共获得核心中药活性成分 12 种（表 4）。进一步于 TCMSP 和 SwissTarget Prediction 数据库搜寻其相关靶点，共获得 881 个靶点，筛选去重后得到 475 个靶点。

2.2.2 核心中药-AD 共有靶点韦恩图及 PPI 网络的构建和可视化分析 通过 GeneCards 数据库、OMIM 数据库和 DrugBank 数据库查询 AD 相关靶点, GeneCards 数据库基于“relevance score”值筛选大于 4 倍中位数的靶点, 然后合并 3 个数据库靶点并进行去重, 并通过 Uniprot 数据库获得标准化基因名, 最终获得 1 043 个疾病靶点。通过微生信平台做韦恩图, 得到核心中药与 AD 的交集靶点 124 个, 结果见图 5。将 124 个共同靶点上传至 STRING 12.0 在线数据库获取相应的 PPI 信息, 共涉及 124 个节点和 1 829 条边, 设置置信度得分 ≥ 0.4 , 使用 Cytoscape 构建 PPI 网络图, 并利用 CytoNCA 工具基于自由度、介度和紧密度进行筛选, 得到核心中药石菖蒲、熟地黄和川芎治疗 AD 的核心靶点 8 个, 结果见图 6。左边方框内表示全部共同靶点 PPI 网络图, 右边方框内表示核心中药治疗 AD 的 8 个核心靶点, 并根据自由度值大小按颜色、字体排序, 自由度值越大, 字体越大、颜色越紫红。核心靶点

包括丝氨酸/苏氨酸激酶 1 (AKT1)、肿瘤坏死因子 (TNF)、Jun 原癌基因 (JUN) 等, 结果见表 5。

2.2.3 “疾病-核心中药-活性成分-共有靶点”网络图的构建 将核心中药与 AD 的共同靶点导入 Cytoscape 软件生成“疾病-核心中药-活性成分-共有靶点”网络图, 共涉及 140 个节点和 261 条边, 结果见图 7。

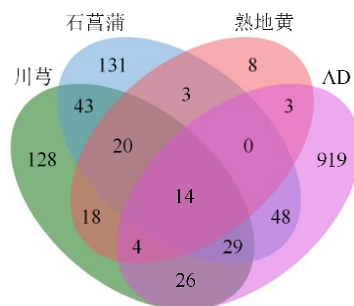


图 5 核心中药-AD 共有靶点韦恩图

Fig. 5 Venn diagram of shared targets between core Chinese herbs and AD

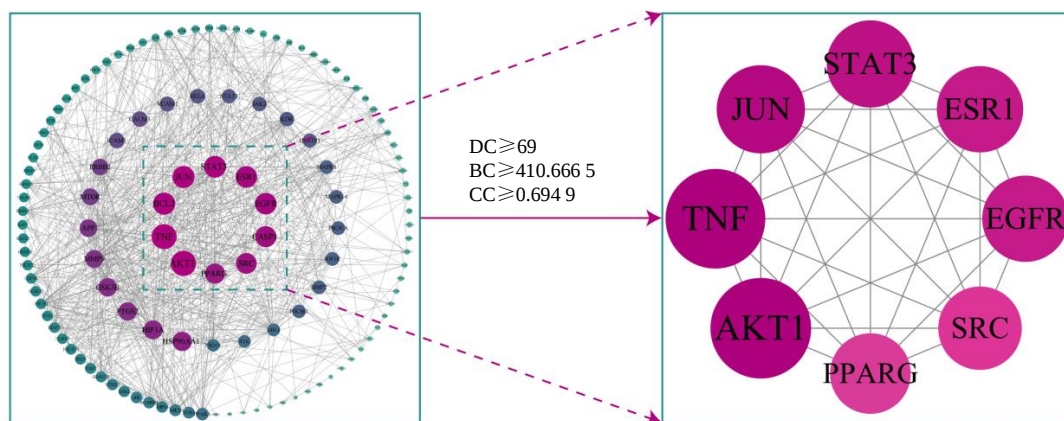


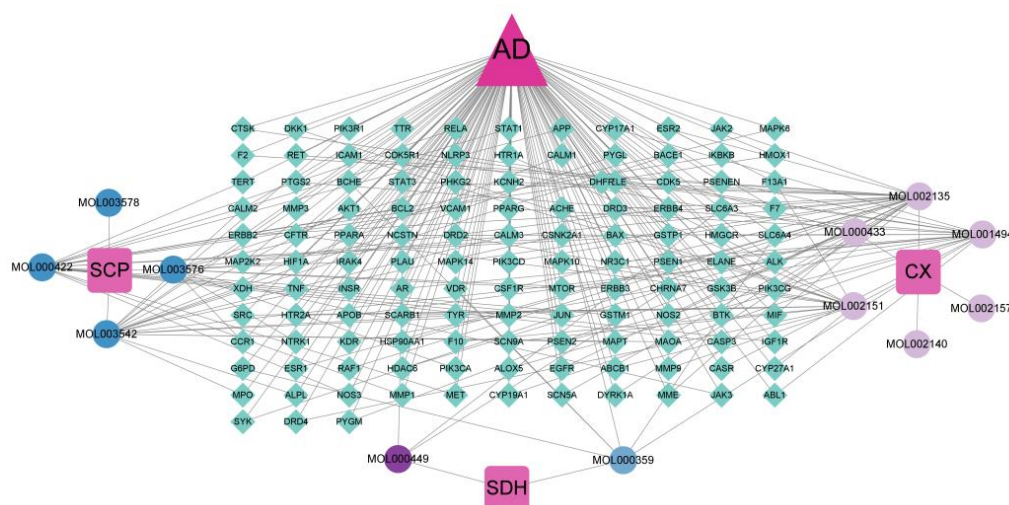
图 6 核心中药治疗 AD 的 PPI 网络图

Fig. 6 PPI network of core Chinese herbs in treatment of AD

表 5 核心中药治疗 AD 的关键靶点信息

Table 5 Information on key target parameters for treatment of AD with core Chinese herbs

序号	靶点	全称	degree	BC	CC
1	AKT1	RAC-alpha serine/threonine-protein kinase	90	908.573 4	0.788 5
2	TNF	Tumor necrosis factor	89	1 282.049 0	0.783 4
3	JUN	Transcription factor Jun	77	632.119 6	0.727 8
4	STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3	76	410.666 5	0.723 5
5	ESR1	Estrogen receptor	75	669.088 3	0.719 3
6	EGFR	Epidermal growth factor receptor	75	432.684 0	0.719 3
7	SRC	Proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src	72	560.299 8	0.706 9
8	PPARG	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma	69	588.738 5	0.694 9



SCP-石菖蒲; SDH-熟地黄; CX-川芎; 圆形为核心中药对应的活性成分; 中间绿色菱形为 AD 和核心中药的共同靶点。

SCP-*Acori Tatarinowii Rhizoma*; SDH-*Rehmanniae Radix Praeparata*; CX-*Chuanxiong Rhizoma*; circular shapes represent the active ingredients corresponding to the core Chinese herbs, and the green diamond in the center represents the common targets between AD and the core Chinese herbs.

图 7 “疾病-核心中药-活性成分-共有靶点”网络图

Fig. 7 Network of “disease-core Chinese herbs-active components-shared targets”

2.2.4 GO 功能和 KEGG 通路富集结果与分析 将 124 个共同靶点共导入 DAVID 网站进行 GO 分析和 KEGG 分析, 设定参考值 $P < 0.05$, GO 富集分析主要用于描述靶点的功能, 共得到条目 717 条, 其中 BP 529 条、CC 79 条、MF 109 条, 选取 P 值

前 10 位于微生信平台绘图, 结果见图 8。KEGG 富集分析得到条目 153 条, 取富集较为明显的前 15 条通路绘制 KEGG 气泡图, 结果见图 9。富集结果显示, 核心中药治疗 AD 涉及多靶点、多通路发挥作用。

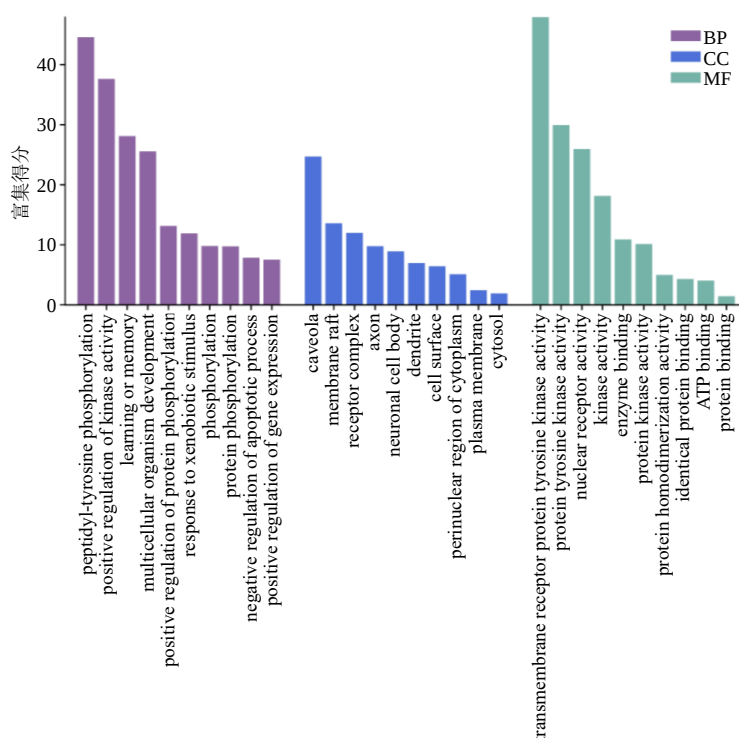


图 8 核心中药治疗 AD 的 GO 分析 (前 10)

Fig. 8 Top 10 GO enrichment analysis of core Chinese herbs in treatment of AD

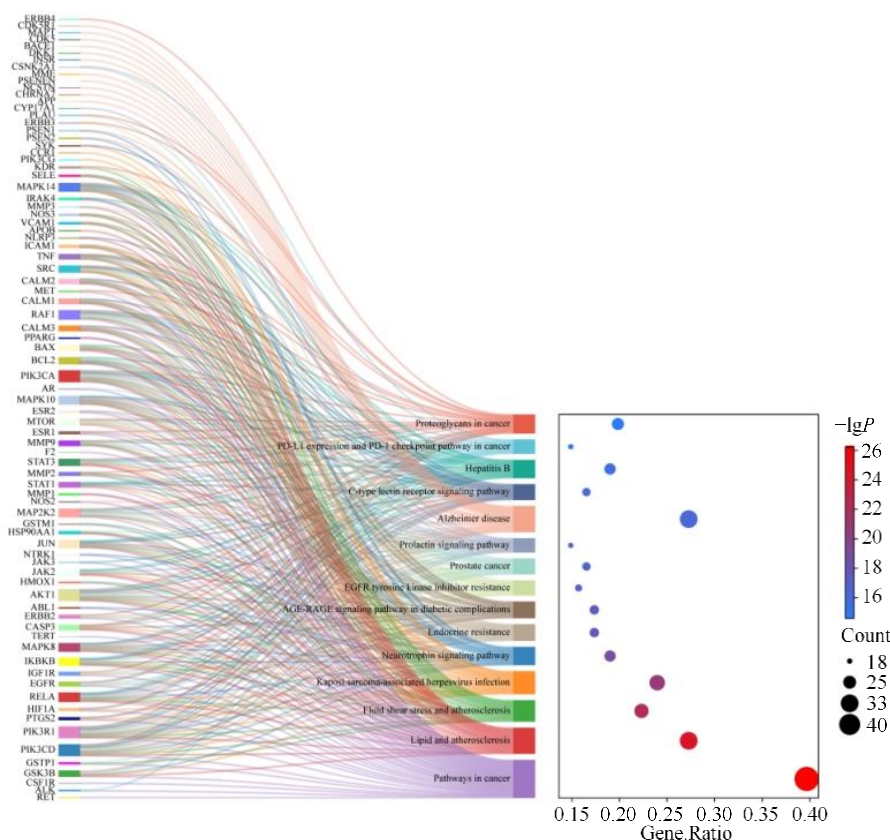


图 9 核心中药治疗 AD 的 KEGG 富集分析 (前 15)

Fig. 9 Top 15 KEGG enrichment analysis of core herbs in treatment of AD

3 讨论

AD 属于中医痴呆的范畴,其主要病机为本虚标实,以本虚为主。历代医家对 AD 病因病机的表述十分丰富,《灵枢·经脉》:“人始生,先成精,精成而脑髓生”,如若肾精亏虚,则不能上荣于脑窍,以致脑髓失养而发展为 AD。此外,《素问·脉要精微论》中指出脏者,人之神气所藏也。心藏神,肝藏魂,肺藏魄,脾藏意,肾藏精。由此来看,五脏与 AD 神机失用密不可分^[9]。

本研究共对 131 首中药方剂统计,单味药频次统计显示,用药频次在 15 次及以上的共有 29 味,其中出现频次最高的前 10 味中药分别是石菖蒲、熟地黄、川芎、远志、茯苓、黄芪、当归、山茱萸、枸杞子、甘草。出现频次最高的中药为石菖蒲,味辛、温,性温,功善开窍豁痰、醒神益智,化湿开胃。石菖蒲为开窍要药,通过合理的配伍,可以用于治疗肾虚髓减型,痰浊阻窍型和气滞血瘀型的痴呆。现代药理学研究表明,石菖蒲的化学成分可以通过抑制胶质细胞的过度激活,发挥一定的抗炎作

用,延缓 AD 进程^[10],还能够通过抑制神经元细胞凋亡发挥其神经保护作用,如石菖蒲中 β -细辛醚能够上调 B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2)/细胞凋亡调节因子 BAX (BAX) 的相对表达量,下调胱天蛋白酶家族的表达量来发挥抗神经元细胞凋亡作用,改善了 β 淀粉样蛋白诱导的认知障碍^[11]。熟地黄味甘,性微温,具有补血滋阴、益精填髓的功效。有研究发现熟地黄中梓醇可通过抑制神经元凋亡、保护血脑屏障、降低氧化应激水平和保护中枢神经胆碱能系统等多个方面来改善 AD 患者的学习记忆能力^[12-15]。川芎味辛,性温,有活血行气、祛风止痛的功效。药理研究显示,川芎能够以 Bcl-2、磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (PI3K) 为潜在靶点治疗 AD^[16-17]。远志味苦,性辛、温,有安神益智、交通心肾、祛痰、消肿等功效。现代研究认为,远志中的远志皂苷可以通过增强海马组织中超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性来抑制氧化应激,通过抑制 γ 分泌酶代谢,从而减少 A β 的产生,来发挥神经保护,改善学习记忆的功能^[18-19]。

高频中药功效统计分析发现,补虚药、活血化瘀药、安神药和开窍药使用频次最多,治疗 AD 的证型以髓海渐空型、气血亏虚型、痰浊蒙窍型和瘀阻脑络型为主,与“虚”“痰”“瘀”的病理因素相符合。

四性五味及归经分析显示,四性以温、平为主,五味以甘、辛、苦为主,主要归经依次为肝、肾、心、脾和肺经。四性中温和平的频次和频率分别为 707 次和 52.76%, 333 次和 24.85%, AD 基本病机为本虚标实,常以心阳不足、脾阳不足、肾精亏虚和心气亏虚等起病,温、平性中药药性平和,能够补益平缓,其中,温性药又能温里助阳,于甘、辛和苦味药中发挥其补益功能^[20]。五味中甘味药的使用频率最高,达 36.66%,其次为辛味和苦味,频率分别为 23.99%和 23.90%,其余药味使用频率较少。甘味药“能补能和能缓”,《灵枢》中“阴阳形气俱不足,勿取以针而调以甘药也”,说明甘药具有补虚的作用。甘药补益和中,可补五脏之气,甘味入脾,又可补益气血精微。辛味药与甘味药的配合使用,为辛开苦降之法,用以调和阴阳,调畅气机,能治疗虚实夹杂和升降失常等病症。归经出现频次最多的分别是肝、肾、心、脾和肺经。使用频率分别为 19.81%、17.69%、16.31%、15.71%和 14.16%,其余归经中药使用频率均在 10%以下,这提示在 AD 中,五脏与其病理因素、证型分布以及治疗方法密切相关。其中肝经分布最多,肝体阴而用阳,主疏泄,主藏血,故肝经之药能补益肝肾、活血化瘀和平肝潜阳等;肾经之药多能补阴补阳;心主神明,为五脏六腑之大主,心经之药能活血化瘀,开窍醒神;脾经之药能化生精微物质濡养脑窍,功能行气化痰,健脾利湿;肺经主宣发肃降,肺经之药能够补气润燥。

关联规则分析结果显示,核心药对共 19 对,按照功效分类主要有活血化瘀、补益肝肾和化痰开窍药组,其中活血化瘀药组有红花→桃仁、红花→川芎、川芎+红花→桃仁等;补脾益肾中药组有山药→熟地黄、山药+山茱萸→熟地黄、山药+熟地黄→山茱萸;化痰开窍中药组有制何首乌→石菖蒲。其中支持度最高的前 3 项分别为山药→熟地黄,红花→桃仁和制何首乌→石菖蒲。其中山药配伍熟地黄能够补肾滋阴,益精填髓。现代药理学研究表明山药能够改善认知障碍小鼠的学习记忆能力^[21],通过抗炎发挥神经保护作用^[22]。熟地黄首载于《本草

图经》,其具有“补阴益精以生血”的作用,为固本培元,补益肝肾的要药。现代药理学研究表明,熟地黄中成分梓醇、毛蕊花糖苷、熟地黄多糖和 5-羟甲基糠醛等多种成分均有治疗 AD 的作用^[23-24]。红花配伍桃仁为活血化瘀的经典药对,为桃红四物汤的君药,可以通过抑制凋亡,增加神经元数量来改善神经损伤,发挥神经保护作用^[25]。制何首乌配伍石菖蒲,网络药理学研究发现,何首乌-石菖蒲可以通过丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、核因子 κ B(NF- κ B)和白细胞介素 17 等多条通路治疗 AD^[26],现代药理学研究表明,制何首乌和石菖蒲合用能够通过增强胆碱能和突触相关蛋白来改善认知障碍^[27]。

聚类分析得到 6 类药组。C1 类:赤芍、红花、桃仁,为通窍活血汤的基础药,具有活血化瘀的功效,临床适用于瘀阻脑络型患者。C2 类:菟丝子、黄精,二者相配能够起到补益肝肾,滋阴润燥的作用,临床上适用于气血亏虚型患者。C3 类:郁金、胆南星、淫羊藿、人参、益智、制何首乌、丹参、石菖蒲、远志,与 C5 类:肉苁蓉、茯苓、山药、熟地黄、山茱萸合用,为补肾益智方加减方,具有补肾益智、活血益气、醒脑开窍等功效,实验研究发现,补肾益智方通过调节 A β 代谢和抑制神经元凋亡发挥抗 AD 作用^[28]。《灵枢》中“人始生,先成精,精成而后脑髓生”,脑髓是脑发挥功能的物质基础,肾精上注充盈脑髓,若肾精不足则无以滋养脑髓,导致髓海空虚发展为 AD,故临床上 C3 类和 C5 类中药能用于髓海渐空型病人。C4 类:白术、党参、酸枣仁、炙甘草,其主要功效为健脾益气、养心安神,能治疗气血亏虚型患者。C6 类:当归、川芎、黄芪、陈皮、甘草、枸杞子,为当归补血汤加减方,主要用于调补气血,具有抗衰老、抗炎及免疫调节、神经保护等多方面的作用^[29],加用川芎、陈皮和甘草以增强益气之功效,加用枸杞子滋补肝肾。综合中药频次、功效、性味归经、关联规则和聚类分析的结果筛选出频次排名前 3 且功效配伍能起到协同增效作用的石菖蒲、熟地黄和川芎作为中药复方治疗 AD 的核心中药。

进一步的网络药理学分析显示,核心中药主要成分包括杨梅酮、山柰酚和亚麻油酸乙酯等,主要作用于 AKT1、TNF 和 JUN 等关键靶点。核心中药有效成分中度值最高的为杨梅酮,在本研究中其来源于川芎,为环状二芳基庚烷类化合物,具有抗肿瘤、抗氧化和抗炎等多种生物活性^[30]。山柰酚是一

种黄酮类化合物,具有抗氧化、抗炎和神经保护作用,实验研究发现山柰酚能够通过抑制 LPS 诱导的神经元凋亡和透过血脑屏障抑制脑内 $A\beta$ 形成来发挥神经保护作用^[31-33]。亚麻油酸乙酯属于不饱和脂肪酸,能够抑制 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体活化、减少炎症反应和氧化应激反应^[34]。在关键靶点中, *AKT1* 基因编码的蛋白作为 Akt 蛋白家族的成员,在调节神经元存活、生长和突触可塑性及回路中发挥着重要的作用, PI3K/AKT 信号通路能被多种生长和神经营养因子激活,发挥控制神经元存活和形态的作用, Akt 可以通过抑制促凋亡蛋白 Bad 和 Foxo 转录因子来促进神经元的存活^[35]。山柰酚抗炎效果的发挥,也与 PI3K/AKT 通路相关^[36]。TNF 为一种配体细胞因子,不仅参与 AD 相关神经炎症,还与 $A\beta$ 的形成相关^[37]。在 AD 相关异染色质转座因子 (TEs) 动员中, JUN 的亚基 c-Jun 表达量地上调会导致会触发含有 TEs 的基因组区域的去浓缩,这导致 HERVK 衍生的 RNA-DNA 杂交体的细胞质积累, cGAS-STING 级联的激活,以及活化的半胱天冬蛋白酶-3 水平的增加,表明 AD 祖细胞和神经元开始程序性细胞死亡,通过抑制 c-Jun,能有效阻断所有下游分子过程,挽救了 AD 祖细胞的神经元死亡和受损的神经发生表型,发挥神经保护作用^[38]。

GO 分析的结果可知,治疗 AD 的 BP 参与肽基酪氨酸、蛋白等多种磷酸化调节,对学习或记忆、多细胞生物发育和细胞凋亡的负调控等遗传信息处理和信号传导过程;其 CC 主要定位于膜小凹、膜筏、受体复合体、轴突、神经元细胞体、树突和细胞表面等结构;MF 参与了跨膜受体蛋白酪氨酸激酶活性、蛋白酪氨酸激酶活性、核受体活性、激酶活性和酶结合等,对细胞生长与分化、基因转录、信息传递等生理活动具有重要作用。

KEGG 分析的结果显示,核心中药治疗 AD 涉及神经营养因子信号通路、AD 信号通路、C 型凝集素受体信号通路和其他癌症相关通路以及动脉粥样硬化相关通路等。神经营养因子包括神经生长因子、脑源性神经营养因子、神经营养因子 3 和神经营养因子 4 等,这些因子在神经系统发育和再生中起着极其重要的作用。在神经营养因子信号通路中,神经营养因子通过结合原肌球蛋白受体激酶家族或 p75 神经营养因子受体,并活化下游信号通路,包括 MAPK、PI3K/AKT、NF- κ B、磷脂酶 $C\gamma$ 和 c-

Jun 氨基末端激酶等,在调节神经细胞增殖、突触形成和可塑性等生理过程中发挥着重要作用^[39]。富集得到的 AD 通路及为本研究的对象,揭示了 4 个与常染色体遗传或家族性早发性 AD 有关的基因,淀粉样蛋白前体蛋白、早老素 1、早老素 2 和载脂蛋白 E。AD 信号通路中又包含了氧化磷酸化、钙离子、Wnt、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 和胰岛素等多个信号通路。有实验研究表明,通过提高大脑皮层和海马组织线粒体氧化磷酸化功能,能够改善小鼠学习和空间记忆能力,提升认知能力^[40]。AD 患者的钙释放通道 RyR2 复合物中的 FK506 结合蛋白含量减少,导致内质网的 Ca^{2+} 泄漏,发出异常 Ca^{2+} 信号,长时程增强效应减弱、 $A\beta$ 沉积和 tau 蛋白的过度磷酸化等,加重 AD 患者病情发展^[41]。糖基化终末产物受体 (RAGE) 属于免疫球蛋白超家族的跨膜蛋白,能够通过增强细胞内 β 分泌酶的活性,从而增加 $A\beta$ 的产生。其次, RAGE 可以通过参与 $A\beta$ 的转运,增加中枢神经中 $A\beta$ 的含量。此外, RAGE 受体与配体 $A\beta$ 结合,可激活炎症信号通路、释放 ROS 等产生氧化应激和引起神经炎症,会进一步增加 $A\beta$ 的神经毒性以及 RAGE 的持续活化,产生神经毒性的正反馈调节,促进 AD 的进展^[42]。C 型凝集素受体位于细胞质内,与配体结合后产生一系列与免疫和炎症相关的基因产物^[43],在临床研究中,AD 患者的 C 型凝集素受体 2 较非痴呆对照组显著升高,简易精神状态检查表评分显示认知能力较非痴呆对照组降低^[44]。据此推测,核心中药石菖蒲、熟地黄和川芎可能通过促进神经元存活、改善线粒体磷酸化功能、调节钙稳态、抑制 $A\beta$ 的产生、抗炎、抗氧化应激和抑制 C 型凝集素受体活性等多种机制治疗 AD 并延缓 AD 进程。此外,基于 KEGG 富集分析的结果,核心中药还可能通过参与调控卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染、内分泌抵抗、表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂的抗药性、催乳素、乙型肝炎等通路来治疗 AD。

本研究运用数据挖掘方法,通过对中药复方治疗 AD 的组方用药规律进行总结,揭示了现代医家对于 AD 病理病机的认识以及中药配伍规律。基于网络药理学方法^[45],整合了多个数据库,得到了中药复方治疗 AD 的核心中药,研究了核心中药治疗 AD 的潜在靶点和机制通路,为 AD 中医临床用药以及药物研发提供参考和借鉴。由于本研究纳入的随机对照试验具有严格的研究设计和纳入标准,而

现实生活中患者的情况往往更加复杂多样,因此用药规律需要结合个体化治疗原则进行调整。同时,网络药理学方法预测的结果需要通过实验和临床研究才能确定其真实性和有效性,不能完全代表实际的生物学效应。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 2024 Alzheimer's disease facts and figures [J]. Alzheimer's & Dementia: J Alzheimer's Association, 2024, 20(5): 3708-3821.
- [2] 公共卫生领域应对痴呆症全球现状报告: 执行概要 [R]. 日内瓦: 世界卫生组织, 2021: 20. World Health Organization. Global status report on the public health response to dementia: Executive summary [R]. Geneva: World Health Organization, 2021: 20.
- [3] Briggs R, Kennelly S P, O'Neill D. Drug treatments in Alzheimer's disease [J]. Clin Med (Lond), 2016, 16(3): 247-253.
- [4] Pei H, Ma L N, Cao Y, et al. Traditional Chinese medicine for Alzheimer's disease and other cognitive impairment: A review [J]. Am J Chin Med, 2020, 48(3): 487-511.
- [5] McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease [J]. Neurol, 1984, 34(7): 939-944.
- [6] 中国药典 [S]. 一部. 2020. Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. 2020.
- [7] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草-1 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999. Editorial Committee of Chinese Materia Medica, State Administration of Traditional Chinese Medicine. Chinese Materia Medica (Vol. 1) [M] Shanghai: Shanghai Science and Technology Press, 1999.
- [8] 钟赣生, 杨柏灿. 中药学 [M]. 第 5 版. 北京: 中国中医药出版社, 2021. Zhong G S, Yang B C. Chinese Materia Medica [M]. 5th Ed. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2021.
- [9] 陈燕清, 张俊龙, 郭蕾, 等. 《内经》中有关老年期痴呆的病机阐释 [J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(2): 115-116, 121. Chen Y Q, Zhang J L, Guo L, et al. Pathogenesis of elderly dementia in internal classic [J]. World J Integrat Tradit Western Med, 2014, 9(2): 115-116, 121.
- [10] Balakrishnan R, Cho D Y, Kim I S, et al. Molecular mechanisms and therapeutic potential of α - and β -asarone in the treatment of neurological disorders [J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(2): 281.
- [11] 周悦, 李威, 李海平. 石菖蒲防治阿尔茨海默病的作用机制研究进展 [J]. 中国医药导报, 2023, 20(27): 64-67. Zhou Y, Li W, Li H P, et al. Research progress on mechanism of action of *Rhizoma Acori Tatarinowii* in prevention and treatment of Alzheimer's disease [J]. China Med Herald, 2023, 20(27): 64-67.
- [12] 宋冲, 楚亚楠, 贺桂琼, 等. 梓醇对 APP/PS1 双转基因小鼠焦虑行为和脑内神经元的影响 [J]. 重庆医科大学学报, 2013, 38(6): 598-601. Song C, Chu Y N, He G Q, et al. Effects of catalpol on anxious behaviors and neurons in APP/PS1 double transgenic mice [J]. J Chongqing Med Univ, 2013, 38(6): 598-601.
- [13] Liu C Y, Chen K, Lu Y W, et al. Catalpol provides a protective effect on fibrillary A β 1-42-induced barrier disruption in an *in vitro* model of the blood-brain barrier [J]. Phytother Res, 2018, 32(6): 1047-1055.
- [14] Huang J Z, Wu J, Xiang S K, et al. Catalpol preserves neural function and attenuates the pathology of Alzheimer's disease in mice [J]. Mol Med Rep, 2016, 13(1): 491-496.
- [15] 王金红, 孙启祥, 夏宗勤, 等. 地黄活性成分梓醇对转基因 CHO 细胞 M2 受体的调节作用 [J]. 中国药理学通报, 2006, 22(12): 1462-1466. Wang J H, Sun Q X, Xia Z Q, et al. Regulatory effect of catalpol from *Radix Rehmanniae* on M2 receptor density in M2 receptor transfected CHO cells [J]. Chin Pharm Bull, 2006, 22(12): 1462-1466.
- [16] Gong P, Wang D N, Cui D D, et al. Anti-aging function and molecular mechanism of *Radix Astragali* and *Radix Astragali Preparata* via network pharmacology and PI3K/Akt signaling pathway [J]. Phytomed, 2021, 84: 153509.
- [17] 史生辉, 董得喜, 李生有, 等. 红芪多糖与黄芪多糖对大鼠抗衰老作用的比较研究 [J]. 中国现代应用药理学, 2019, 36(16): 2024-2028. Shi S H, Dong D X, Li S Y, et al. Comparative study on anti-aging effect between *Hedysari Radix* polysaccharides and *Astragali Radix* polysaccharides in rats [J]. Chin J Modern Applied Pharm, 2019, 36(16): 2024-2028.
- [18] Huang X B, Chen Y J, Chen W Q, et al. Neuroprotective effects of tenuigenin on neurobehavior, oxidative stress, and tau hyperphosphorylation induced by intracerebroventricular streptozotocin in rats [J]. Brain Circ, 2018, 4(1): 24-32.

- [19] 王哲, 崔小川, 周高峰, 等. 远志皂苷改善 APP/PS1 转基因小鼠认知功能损伤的机制研究 [J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(4): 398-404.
Wang Z, Cui X C, Zhou G F, et al. Mechanism of tenuigenin ameliorating cognitive impairment of APP/PS1 transgenic mice [J]. Med J Chin PLA 2020, 45(4): 398-404.
- [20] 李瑞奇, 苗明三. 药性温的现代研究及相互关系 [J]. 中医学报, 2012, 27(11): 1456-1459.
Li R Q, Miao M S. Modern research and relationship of warm Chinese medicine properties [J]. Acta Chin Med, 2012, 27(11): 1456-1459.
- [21] Yang M H, Yoon K D, Chin Y W, et al. Neuroprotective effects of *Dioscorea opposita* on scopolamine-induced memory impairment in *in vivo* behavioral tests and *in vitro* assays [J]. J Ethnopharmacol, 2009, 121(1): 130-134.
- [22] 彭啸宇, 石峥, 梁晨, 等. 山药多糖对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中药药理与临床, 2019, 35(2): 60-63.
Peng X Y, Shi Z, Liang C, et al. Protective effect of Chinese Yam polysaccharides on cerebral ischemia-reperfusion injury in mice [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2019, 35(2): 60-63.
- [23] 严斐霞, 谢永艳, 陈畅, 等. 熟地黄炮制过程中的化学成分变化和药理作用研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2021, 32(10): 2493-2495.
Yan F X, Xie Y Y, Chen C, et al. Research progress on chemical composition changes and pharmacological effects of *Radix Rehmanniae Preparata* during processing [J]. J Lishizhen Tradit Chin Med, 2021, 32(10): 2493-2495.
- [24] 赵大鹏, 于爱玲, 余瑞芳, 等. 中药地黄及其主要活性成分治疗阿尔茨海默病研究进展 [J]. 河北中医, 2024, 46(5): 863-867, 872.
Zhao D P, Yu A L, She R F, et al. Research progress of *Rehmannia glutinosa* and its main active components in the treatment of Alzheimer's disease [J]. Hebei J Tradit Chin Med, 2024, 46(5): 863-867, 872.
- [25] 万叶. 桃红四物汤对鱼藤酮致帕金森病模型小鼠的保护作用 [D]. 张家口: 河北北方学院, 2019.
Wan Y. The neuroprotective effect of taohongsiwudecotion on rotenone-induced parkinson's model disease in mice [D]. Zhangjiakou: Hebei North University, 2019.
- [26] 杨梦琳, 周小青, 伍大华, 等. 何首乌-石菖蒲药对治疗阿尔茨海默病网络药理学研究及实验验证 [J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(8): 36-41.
Yang M L, Zhou X Q, Wu D H, et al. Network pharmacology research and experimental validation of *Polygonumultiflora Radix-Acori Tatarinowii Rhizoma* in treating Alzheimer disease [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2021, 28(8): 36-41.
- [27] Xie Y M, Liu L, Zheng J Z, et al. *Polygoni Multiflora Radix Praeparata* and *Acori Tatarinowii Rhizoma* ameliorate scopolamine-induced cognitive impairment by regulating the cholinergic and synaptic associated proteins [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 311: 116400.
- [28] 王改凤. 补肾益智方对 *D*-半乳糖联合 β -淀粉样蛋白 25-35 致老年痴呆模型大鼠的作用及机制 [J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(49): 7307-7313.
Wang G F. Effects of Bushen Yizhi Decoction on Alzheimer's disease model rats induced by *D*-galactose combined with amyloid- β 25-35 and the underlying mechanism [J]. Chin J Tissue Engineering Res, 2016, 20(49): 7307-7313.
- [29] 刘建春, 杨婉芳, 季新燕, 等. 当归补血汤的现代药理研究及其防治阿尔茨海默病的探讨 [J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(4): 840-843.
Liu J C, Yang W F, Ji X Y, et al. The modern pharmacological study of Danggui Buxue Decoction on the prevention and treatment of Alzheimer's disease [J]. Chin Archives Tradit Chine Med, 2015, 33(4): 840-843.
- [30] 任泽明, 童晔玲, 戴关海, 等. 杨梅酮体外抗肿瘤作用的实验研究 [J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(10): 2423-2425.
Ren Z M, Tong Y L, Dai G H, et al. Effect of myricanone on tumor *in vitro* [J]. Chin Archives Tradit Chin Med, 2014, 32(10): 2423-2425.
- [31] 张雅雯, 邵东燕, 师俊玲, 等. 山柰酚生物功能研究进展 [J]. 生命科学, 2017, 29(4): 400-405.
Zhang Y W, Shao D Y, Shi J L, et al. A review on biological activities of kaempferol [J]. Chin Bullet Life Sciences, 2017, 29(4): 400-405.
- [32] 李雅娟, 孙姣姣, 刘广益, 等. 山柰酚对脂多糖诱导小胶质细胞炎性介质释放与吞噬的影响 [J]. 神经解剖学杂志, 2021, 37(2): 182-188.
Li Y J, Sun J J, Liu G Y, et al. Inhibitory effect of kaempferol on lipopolysaccharide-induced inflammatory mediator release and phagocytosis of microglia [J]. Chin J Neuroanat, 2021, 37(2): 182-188.
- [33] Das S, Hazarika Z, Sarmah S, et al. Exploring the interaction of bioactive kaempferol with serum albumin, lysozyme and hemoglobin: A biophysical investigation using multi-spectroscopic, docking and molecular dynamics simulation studies [J]. J Photochem Photobiol Biol, 2020, 205: 111825.
- [34] Ge P Y, Xie H, Guo Y X, et al. Linoleyl acetate and mandenol alleviate HUA-induced ED via NLRP3

- inflammasome and JAK2/STAT3 signaling conduction in rats [J]. J Cell Mol Med, 2024, 28(17): e70075.
- [35] Manning B D, Toker A. AKT/PKB signaling: Navigating the network [J]. Cell, 2017, 169(3): 381-405.
- [36] 丁敏, 甄海宁, 王倩, 等. 山柰酚通过抑制 PI3K/AKT 信号通路抑制 COPD 模型细胞炎症反应和细胞外基质损伤 [J]. 中药材, 2024: 1-4. (2024-08-22).
Ding M, Zhen H N, Wang Q, et al. Kaempferol inhibits inflammatory reaction and extracellular matrix damage in COPD model cells by inhibiting PI3K/AKT signaling pathway [J]. J Chin Med Mater, 2024: 1-4. (2024-08-22).
<https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?filename=ZYCA2024082100X&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ>.
- [37] Cheng X, Shen Y, Li R. Targeting TNF: A therapeutic strategy for Alzheimer's disease [J]. Drug Discovery Today, 2014, 19(11): 1822-1827.
- [38] Scopa C, Barnada S M, Cicardi M E, et al. JUN upregulation drives aberrant transposable element mobilization, associated innate immune response, and impaired neurogenesis in Alzheimer's disease [J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 8021.
- [39] Reichardt L F. Neurotrophin-regulated signalling pathways [J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2006, 361(1473): 1545-1564.
- [40] 房国梁, 崔凯茵, 赵杰修, 等. 有氧运动对 APP/PS1 小鼠大脑皮质和海马组织线粒体氧化磷酸化功能的影响 [J]. 中国运动医学杂志, 2020, 39(10): 789-796.
Fang G L, Cui K Y, Zhao J X, et al. Effects of aerobic exercise on oxidative phosphorylation of mitochondria in the cortex and hippocampus of APP/PS1 mice [J]. Chin J Sports Med, 2020, 39(10): 789-796.
- [41] 齐爽, 袁媛, 杨雯, 等. 钙稳态失衡与阿尔茨海默病 [J]. 中国医学科学院学报, 2024, 46(4): 592-602.
Qi S, Yuan Y, Yang W, et al. Calcium dyshomeostasis and Alzheimer's disease [J]. Acta Acad Med Sin, 2024, 46(4): 592-602.
- [42] 牛波, 汪海涛, 徐江平. RAGE 受体在阿尔茨海默病中的作用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2018, 32(9): 698-699.
Niu B, Wang H T, Xu J P. The role of RAGE receptor in Alzheimer's disease [J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2018, 32(9): 698-699.
- [43] 周萍萍, 王涛, 孙元, 等. cGAS-STING 信号通路: 免疫监视的重要机制 [J]. 微生物学报, 2021, 61(7): 1882-1895.
Zhou P P, Wang T, Sun Y, et al. cGAS-STING signaling pathway: Important mechanisms of immune surveillance [J]. Acta Microbiologica Sinica, 2021, 61(7): 1882-1895.
- [44] Wang X, Liu G J, Gao Q, et al. C-type lectin-like receptor 2 and zonulin are associated with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. Acta Neurol Scand, 2020, 141(3): 250-255.
- [45] 刘树森, 王敏, 刘永铭, 等. 基于数据挖掘和网络药理学的三七保健品组方规律及增强免疫力保健功能研究 [J]. 中草药, 2024, 55(1): 205-216.
Liu S S, Wang M, Liu Y M, et al. Formulation rule and function of enhancing immunity of *Notoginseng Radix* et *Rhizoma*-containing health products based on data mining and network pharmacology [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(1): 205-216.

[责任编辑 齐静雯]