

基于网络药理学和分子对接探讨左归丸“异病同治”阿尔茨海默病和骨质疏松的作用机制

叶林霜¹, 鲁 婷¹, 张美玲¹, 孙景波^{1,2,3*}

1. 广州中医药大学 第二临床医学院, 广东 广州 510006

2. 广东省中医院省部共建中医湿证国家重点实验室, 广东 广州 510120

3. 广东省中医院 广东省中医急症研究重点实验室, 广东 广州 510120

摘要: **目的** 采用网络药理学和分子对接技术系统探讨左归丸“异病同治”阿尔茨海默病(AD)和骨质疏松(OP)的潜在作用机制。**方法** 借助中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)、HERB等数据库检索和筛选左归丸中8味组方中药(熟地黄、山药、枸杞子、山茱萸肉、川牛膝、菟丝子、鹿角胶、龟甲胶)的活性成分,并对其活性成分进行靶点预测。通过OMIM、DrugBank、GeneCards等数据库进行AD和OP疾病相关靶点的收集。对疾病相关靶点与活性成分作用靶点取交集,得到左归丸“异病同治”AD和OP的潜在作用靶点。使用STRING数据库和Cytoscape软件分别构建潜在作用靶点的蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络和“药物-成分-靶点”网络,通过网络拓扑分析筛选出核心活性成分和核心靶点。并运用Metascape数据库并结合微生信平台,对潜在作用靶点展开基因本体(GO)注释及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。为深入验证核心活性成分与关键作用靶点间的结合模式及相互作用强度,运用AutoDock软件进行分子对接实验。**结果** 对左归丸组方中药进行靶点检索其包含的91种活性成分,能够作用于329个蛋白靶点。将上述靶点与4 019个AD相关靶点及1 368个OP相关靶点进行比对分析后,最终筛选出97个交集靶点。通过GO功能富集分析进一步揭示,这些潜在作用靶点主要参与多种生物学过程,涵盖细胞对脂质的响应、细胞迁移的正向调控、对外源性物质刺激的响应、细胞因子刺激的响应、激素刺激的响应以及细胞凋亡信号通路的调控等环节。在KEGG通路富集分析中,发现关键通路包括AGE-RAGE、IL-17、TNF、雌激素、HIF-1及MAPK等信号通路。通过PPI网络及“药物-成分-靶点”网络拓扑分析,进一步筛选出10个核心靶点(如PGR、PTGS2、PTGS1、PRKACA、PPARG、DPP4、NOS3等)以及10个核心活性成分(如山柰酚、薯蓣皂苷元、染料木黄酮等)。分子对接实验证实,这些核心活性成分与对应靶点之间存在较强的结合能力。**结论** 左归丸可能是借助其核心活性成分,例如山柰酚、薯蓣皂苷元、染料木黄酮等,进而对PGR、PTGS2等关键靶点产生影响,同时参与AGE-RAGE、TNF以及MAPK等信号通路的调控过程,最终在AD和OP治疗方面展示“异病同治”作用。

关键词: 网络药理学; 左归丸; 阿尔茨海默病; 骨质疏松; 分子对接; 山柰酚; 薯蓣皂苷元; 染料木黄酮

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)12-3613-14

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.12.017

Exploring mechanism of Zuogui Pill in “treating different diseases with same therapy” for Alzheimer’s disease and osteoporosis based on network pharmacology and molecular docking

YE Linshuang¹, LU Ting¹, ZHANG Meiling¹, SUN Jingbo^{1,2,3}

1. The Second Clinical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China

2. State Key Laboratory of Dampness Syndrome of Chinese Medicine, Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China

3. Guangdong Provincial Key Laboratory of Research on Emergency in Traditional Chinese Medicine, Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China

收稿日期: 2025-07-13

基金项目: 国家自然科学基金区域创新发展联合基金集成项目(U24A6013); 省部共建中医湿证国家重点实验室专项(SZ2021ZZ14)

作者介绍: 叶林霜, 女, 硕士研究生, 主要从事中医药防治脑病研究。E-mail: linshuang091204@163.com

*通信作者: 孙景波, 男, 博士, 研究员, 博士研究生导师, 主要从事中医药防治脑病研究。E-mail: gdszyysjb@gzucm.edu.cn

Abstract: Objective To explore the “treating different diseases with the same therapy” mechanism of Zuogui Pill for Alzheimer’s disease (AD) and osteoporosis (OP) via network pharmacology and molecular docking. **Methods** The active ingredients of eight Chinese medicines in Zuogui Pill (*Rehmanniae Radix Praeparata*, *Dioscoreae Rhizoma*, *Lycii Fructus*, *Corni Fructus*, *Cyathulae Radix*, *Cuscutae Semen*, *Cervi Cornus Colla*, *Testudinis Carapacis et Plastris Colla*) were searched and screened with the help of TCM systematic pharmacology database and analysis platform (TCMSP), HERB and other databases, and the target prediction of their active ingredients was carried out. Collect AD and OP disease-related targets through databases such as OMIM, DrugBank, GeneCards, etc. By taking the intersection of disease-related targets and active ingredient targets, potential targets for AD and OP in Zuogui Pill’s “treating different diseases with the same treatment” approach were identified. Construct protein-protein interaction (PPI) networks and “drug component target” networks for potential targets using STRING database and Cytoscape software, respectively, and screen for core active ingredients and core targets through network topology analysis. And by utilizing the Metascape database and combining it with the bioinformatics platform, gene ontology (GO) annotation and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis was conducted on potential target genes. In order to further verify the binding mode and interaction strength between the core active ingredients and key targets, molecular docking experiments were conducted using AutoDock software. **Results** Analysis of Zuogui Pill revealed that it contained 91 active ingredients that can act on 329 protein targets. After comparing and analyzing the above targets with 4 019 AD related targets and 1 368 OP related targets, 97 potential targets (i.e. intersecting targets) were ultimately screened. Through GO functional enrichment analysis, it was further revealed that these potential targets were mainly involved in various biological processes, including cell response to lipids, positive regulation of cell migration, response to exogenous stimuli, response to cytokine stimulation, response to hormone stimulation, and regulation of apoptosis signaling pathways. In KEGG pathway enrichment analysis, key pathways were found to include AGE-RAGE, IL-17, TNF, estrogen, HIF-1, and MAPK signaling pathways. Through PPI network and “drug component target” network topology analysis, 10 core targets (such as PGR, PTGS2, PTGS1, PRKACA, PPARG, DPP4, NOS3, etc.) and 10 core active ingredients (such as kaempferol, diosgenin, genistein, etc.) were further screened. Molecular docking experiments have confirmed the strong binding ability between these core active ingredients and their corresponding targets. **Conclusion** Zuogui Pill may utilize its core active ingredients, such as kaempferol, diosgenin, and genistein, to affect key targets such as PGR and PTGS2, while also participating in the regulation of signaling pathways such as AGE-RAGE, TNF, and MAPK. Ultimately, it demonstrates a “different disease treatment” effect in the treatment of AD and OP.

Key words: network pharmacology; Zuogui Pill; Alzheimer’s disease; osteoporosis; molecular docking; kaempferol; diosgenin; genistein

阿尔茨海默病(AD)作为一种神经退行性疾病,其显著特征在于患者认知功能呈现渐进性衰退,这一过程往往伴随着复杂且多因素的病理机制。

深入探究 AD 的病理学基础,可发现其核心病理标志主要包括 β 淀粉样蛋白(A β)在人脑内的异常沉积、Tau 蛋白的过度磷酸化状态,以及由此引发的神经纤维缠结(NFTs)形成。这些病理变化相互关联,共同推动了 AD 病情的进展,构成了该疾病复杂而独特的病理特征^[1]。AD 构成痴呆症首要诱因,现亦位列本世纪重大健康威胁之首;其卫生成本巨大、死亡率居高,患者负担尤为沉重^[2]。

骨质疏松症(OP)是老年人群常见的慢性退行性疾病,其特征表现为全身性,骨量降低以及骨组织微结构出现退行性改变^[3]。研究表明,OP 造成的骨折导致了巨大的临床和经济压力^[4]。

近年来,AD 与 OP 共病的情况引发广泛关注,人们发现,这 2 种疾病在流行病学上存在关联^[5]。有研究发现,AD 与 OP 作为常见的退行性疾病,可能有一些相似的危险因素,包括衰老、女性、遗传

因素和生活方式异常等。临床证据表明,这 2 种疾病是彼此的危险因素^[6]。

AD 病症在中医理论体系中,常被归类于“痴呆”“呆病”“呆痴”等范畴。其基本病理机制可概括为髓海逐渐亏虚,致使元神得不到充分的滋养;或因邪气侵扰清窍,导致神机功能失常^[7]。在中医理论中,肾为主骨生髓之脏器,肾精的充盈状态与脑髓功能的发挥紧密相连。一旦肾精亏虚,髓海失去化生之源,进而导致脑失所养。因此,肾虚在中医病证“痴呆”的发病过程中,被视为一个重要的病因^[8]。

OP 在中医理论体系中常被纳入“骨痿”“骨枯”及“骨极”等范畴加以探讨。《黄帝内经》有言:“五脏所主……肾主骨”,此论断论证了人体骨骼健康与肾脏功能紧密关联^[9]。肾,作为五脏六腑阴阳之根本,不仅滋养着骨骼,更在骨骼的生长发育以及维持骨组织结构的正常状态中扮演着至关重要的角色,其通过充实濡养之功,确保骨骼的坚韧与稳固,从而保障人体运动系统的正常运作^[10]。《素

问·生气通天论》中提到“肾气乃伤，高骨乃坏”，肾精不足，肾气乃虚，骨髓无以化生，骨骼无以充养导，因此导致骨骼脆弱无力。因此，肾虚才是导致 OP 的根本病因。

左归丸这一经典方剂，源自明代医家张景岳所著的《景岳全书》。该方剂由熟地黄、山药、枸杞子、山茱萸肉、川牛膝、菟丝子、鹿角胶，龟甲胶 8 味药物组成，其中熟地黄为君药，山药、山茱萸肉、鹿角胶、龟甲胶为臣药，枸杞子、菟丝子为佐药，川牛膝为使药，具有滋阴补肾、填精益髓的功效^[11]，切合 AD 与 OP 的中医病因。临床研究表明，加味左归丸与盐酸多奈哌齐在治疗 AD 方面均取得较好效果^[12]。采用穴位电针疗法与加味左归丸联合治疗 AD 的方案，已展现出确切的疗效。该疗法通过精准刺激特定穴位，结合口服加味左归丸以调节机体内环境，不仅能够有效改善患者的认知功能状态，还能促进其生活自理能力的恢复，进而全面提升患者的生活质量^[13]。在针对衰老小鼠 AD 模型的研究中发现，左归丸展现出显著的保护效应。其作用机制在于能够抑制自由基生成，进而有效减轻神经元所遭受的氧化应激损伤，从而对神经元起到保护作用，防治 AD^[14]。左归丸有可能通过上调雌激素受体的表达抑制，进而抑制 AD 细胞的凋亡^[15]。临床研究还发现，唑来膦酸联合左归丸可有效减轻老年 OP 患者疼痛等症状，提高日常生活能力，增加股骨上段、髌骨、椎骨密度^[16]。左归丸可以下调自噬，抑制破骨细胞分化，挽救骨丢失，治疗老年 OP^[17]。研究显示，左归丸含药血清在调控骨代谢过程中发挥着积极作用。具体而言，该含药血清能够靶向作用于异常激活的高糖信号通路，通过调控这一信号通路，有效抑制破骨细胞的过度活化状态，从而减少骨吸收^[18]。综上可知，左归丸对 AD 和 OP 都具备潜在的治疗作用，但其具体作用机制尚不明确。

鉴于此，本研究将运用网络药理学等方法，系统探索左归丸中的核心活性成分，验证其潜在作用靶点，并深入剖析其发挥“异病同治”作用的路径，从而为中药复方在 AD 与 OP 防治领域的应用提供坚实的理论支持。

1. 方法

1.1 数据库与工具

1.1.1 核心数据库 中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP, <http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>,

Version 2.3)、HERB (High-throughput Experiment-and Reference-guided Database, 中药成分库)、UniProt (Universal Protein Resource, 蛋白质数据库)、OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man, 遗传病数据库)、DrugBank (药物信息库)、GeneCards (基因数据库)、PubChem (化合物库)、PDB (Protein Data Bank, 蛋白质结构数据库)^[19-20]。

1.1.2 工具 STRING (Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins, 蛋白互作分析平台)、Cytoscape (网络可视化)、Chem3D/PyMOL (分子建模)、AutoDock (分子对接)、Metascape (功能富集分析)、微生信平台 (结果可视化)。

1.2 左归丸成分筛选与靶标预测

1.2.1 核心药材分析 利用 TCMSP 数据库检索熟地、山药、枸杞、山茱萸肉、川牛膝、菟丝子 6 味药材的化学成分，设置口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$ 和类药性 (DL) ≥ 0.18 双重阈值筛选活性成分^[21-23]，同步获取直接作用靶标。

1.2.2 胶类成分补充 通过 HERB 数据库结合 SwissADME (Swiss ADME, 药物可吸收性与药物相似性在线分析平台) 分析鹿角胶、龟甲胶成分，要求胃肠吸收等级达“High”且药物相似性 5 项指标中 3 项以上 (含 3 项) 达标^[24]。

1.2.3 文献验证 针对不符合筛选标准的药物 (龟甲胶)，通过文献调研确定成分与靶点。

1.3 疾病靶点获取与交集分析

1.3.1 获取疾病相关靶点 利用 OMIM、DrugBank、GeneCards 平台，分别以“Alzheimer's disease”“osteoporosis”为检索词，检索并收集 AD 和 OP 相关的疾病靶点。经处理后获得各自的最终版疾病靶点集 (Genecard 检索 AD 和 OP 的结果取 Relevance score > 中位数)。

1.3.2 标准化处理 通过 UniProt 蛋白数据库 UniProtKB (UniProt Knowledgebase, 知识库) 功能对获取的靶点名称，实施标准化处理 (统一为 Official Gene Symbol)。

1.3.3 交集获取 将处理好的疾病靶点数据与左归丸活性成分作用靶点进行 Venn 交叉分析，最终获取左归丸发挥“异病同治”作用的关键靶点。

1.4 蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络分析

1.4.1 PPI 网络构建 将交集靶点导入 STRING 平台 (限定人类物种，其实选项保持默认设置)，生成 PPI 网络。

1.4.2 数据拓扑分析 生成的 PPI 网络借助 Cytoscape 软件进行结果优化,使用 Cytoscape 的 NetworkAnalyzer 计算网络参数,运用拓扑参数 (Betweenness/Degree) 等筛选关键节点。

1.5 潜在作用靶点的富集分析

将靶点数据集导入 Metascape 数据库,输入物种 (Input species) 与分析物种 (Analysis species) 均设定为 “Homo sapiens”。设定完成后执行基因本体 (GO) 注释及京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析,默认参数条件下完成分析。借助微生信平台对分析结果进行可视化处理。

1.6 “药物-成分-靶点”多维网络构建

1.6.1 数据整合与网络构建 将已获得的左归丸活性成分与潜在作用靶点导入 Cytoscape,创建 AD 与 OP “异病同治”机制的“药物-成分-靶点”可视化网络。

1.6.2 关键节点筛选 利用软件内的 NetworkAnalyzer 工具进行拓扑分析,依据节点度值排名前 10 筛选出高价值核心组分及关键靶点。

1.7 分子对接验证

1.7.1 结构准备 根据“1.6”项下“药物-成分-靶点”多维网络构建得到的核心蛋白靶点,使用 Uniprot、PDB 数据库查找并下载核心蛋白靶点的 pdb 格式文件;通过 Pubchem 网站下载核心活性成分结构式的 Mol2 格式文件。

1.7.2 结构优化 使用 Chem3D 优化蛋白结构,PyMOL 处理配体结构。

1.7.3 分子对接处理 利用 AutoDock 软件和 Pymol 软件开展分子对接。

2 结果

2.1 左归丸成分分析及其作用靶点

基于 TCMSP 数据库,以 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.18$ 为筛选标准,对左归丸 6 味中药 (熟地黄、山药、枸杞子、山茱萸、菟丝子、川牛膝) 的化学成分进行系统检索。符合筛选条件的活性成分为:熟地活性成分 2 个,对应靶点 34 个;山药活性成分 12 个,对应靶点 143 个;枸杞子活性成分 36 个,对应靶点 364 个;山茱萸活性成分 14 个,对应靶点 130 个;菟丝子活性成分 10 个,对应靶点 343 个;川牛膝活性成分 4 个,对应靶点 217 个。

对于动物来源药材,利用 HERB 数据库及 SwissADME 平台对龟甲胶和鹿角胶成分进行筛选,筛选阈值为胃肠吸收等级达 “High” 且药物相似性

5 项指标中 ≥ 3 项达标。结果显示,龟甲胶符合筛选标准的成分 5 个 (其中 1 个未找到靶点剔除);鹿角胶虽无化合物符合筛选条件,但经文献证实其中甘氨酸、脯氨酸、羟脯氨酸及丙氨酸等氨基酸为主要功能成分,具抗 OP、抗衰老及神经保护作用^[25],故一并纳入研究范围。利用 TCMSP 数据库检索以上筛选出的成分,得到龟甲胶活性成分 4 个,对应靶点 69 个;鹿角胶成分 4 个,对应靶点 250 个。共筛得活性成分 86 个,对应靶点 1 550 个,经 UniProtKB 标准化与去重后获得 329 个潜在作用靶点。其中,山药、枸杞子与菟丝子为主要成分来源,分别贡献 12、36 与 10 个核心化合物,占总成分比例超过 65%。

2.2 疾病靶点获取与交集分析

2.2.1 疾病靶点获取 通过多个数据库收集了 AD 和 OP 的相关靶点:经 DrugBank、OMIM、GeneCards 数据库检索获得 AD 疾病靶点分别为 33、557、15 512 个;OP 疾病靶点分别为 141、45、7 231 个,对于 GeneCards 的检索结果又分别以 Relevance score $\geq$ 中位数为条件做进一步筛选,以获得更具有相关性的疾病靶点。经筛选去重后,最终获得 AD 疾病相关靶点 4 019 个、OP 疾病相关靶点 1 368 个。

2.2.2 左归丸-疾病靶点交集分析 利用微生信网络平台,对上述疾病靶点与“2.1”项模块获取的左归丸活性成分作用靶点,借助微生信平台绘制 Venn 图。通过韦恩拓扑分析识别出 97 个重叠靶点,这些靶点即为左归丸“异病同治”AD 和 OP 的潜在作用靶点。见图 1。

2.3 潜在作用靶点的 PPI 网络分析

针对左归丸干预 AD 与 OP 的 97 个交叉靶点群,将其输入 STRING 在线数据库实施 PPI 网络建模。

进一步通过 Cytoscape 软件进行 PPI 网络分析,运用 NetworkAnalyzer 工具执行拓扑学参数运算。其网络结构特征解析结果显示:关联节点 97 个;互作连接边 1 681 条;节点平均度值 37.4;聚类系数 0.706。结果表明该靶点集群存在相对较高的紧密连接性。见图 2。

2.4 潜在作用靶点的富集分析

通过 Metascape 数据库对左归丸干预 AD 与 OP 的 97 个交叉靶点实施 GO 功能注释。分析结果明确:生物过程 (BP) 相关条目 1 413 项、细胞组成 (CC) 相关条目 45 项、分子功能 (MF) 相关条目

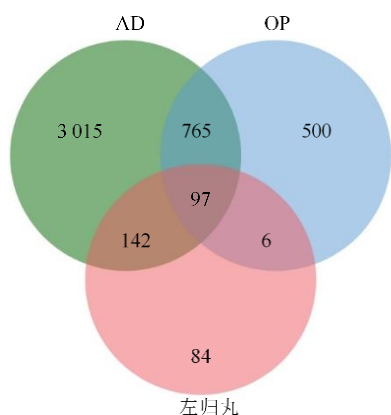


图 1 左归丸治疗 AD 与 OP 的靶点韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of targets of Zuogui Pill in treatment of AD and OP

132 项。选取各项排序前 20 条目，通过微生信平台完成可视化呈现。见图 3。

这些潜在靶点在 CC 层面，主要参与膜筏、细胞外基质、囊泡腔、黏着斑、转录调节复合物、内质网腔等的构成与功能活动；在 MF 方面，涉及信号受体调节活性、蛋白质结构域特异性结合、蛋白质同型二聚化活性、激酶调节活性等。基于上述

MF，潜在靶点进一步参与到细胞对脂质的响应、细胞迁移的正向调控、对外源物质刺激的应答、细胞对细胞因子刺激的响应、细胞对激素刺激的应答以及细胞凋亡信号通路的调控等 BP 中。

通过 KEGG 通路富集分析，共获得 187 个条目。从中挑选出 *P* 值排序靠前、数值较小的前 20 个条目，并据此绘制桑基图（图 4）。在这些条目里，涵盖了一系列信号通路，例如与癌症发生发展紧密相关的信号通路、在机体生理调节中发挥作用的松弛素信号通路、参与免疫调节的白细胞介素信号通路、在炎症反应等过程中起关键作用的肿瘤坏死因子（TNF）信号通路、对生殖系统等生理功能有重要影响的雌激素信号通路、在细胞应对缺氧环境时被激活的缺氧诱导因子-1（HIF-1）信号通路，以及在细胞增殖、分化等过程中扮演重要角色的丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）信号通路。此外，还涉及多种相关疾病通路，例如与血管病变相关的流体剪切应力与动脉粥样硬化通路、和脂质代谢异常及动脉粥样硬化形成有关的脂质与动脉粥样硬化通路、在自身免疫性疾病中具有重要地位的类风湿关节炎通路，以及与内分泌系统功能紊乱相关的内分泌抵抗

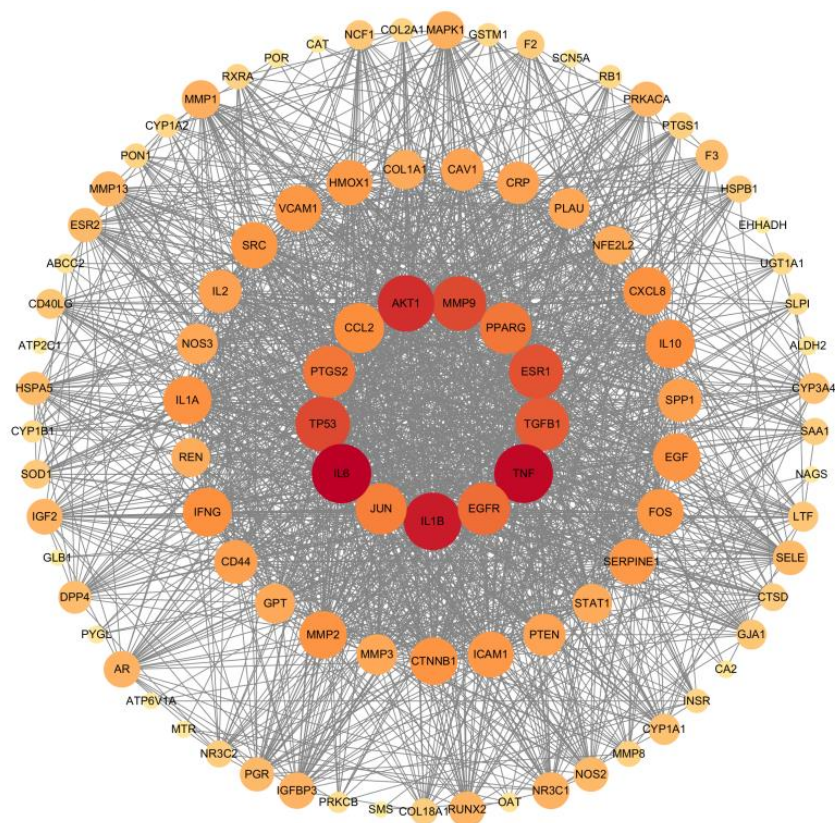


图 2 左归丸治疗 AD 与 OP 的靶点 PPI 图

Fig. 2 PPI network diagram of targets of Zuogui Pill in treatment of AD and OP

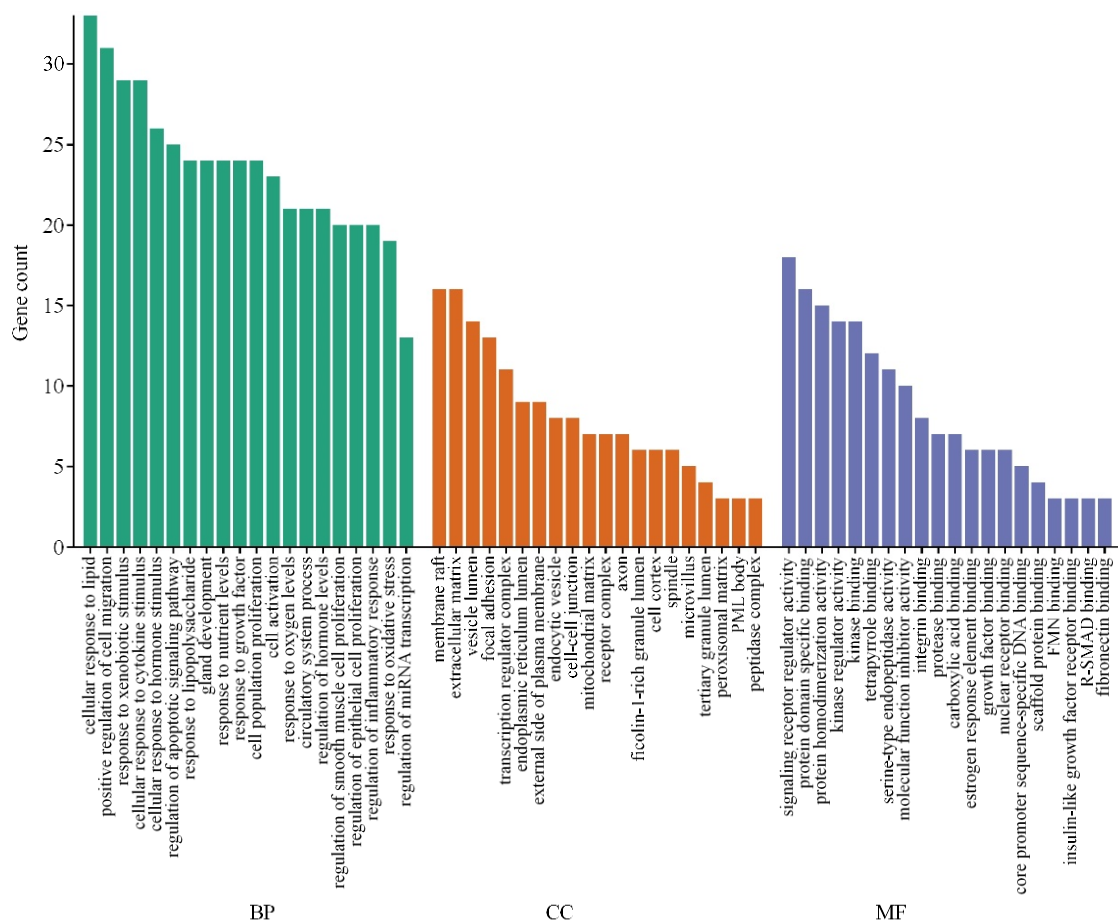


图 3 左归丸“异病同治”AD 和 OP 的潜在靶点的 GO 图

Fig. 3 GO diagram of potential targets of Zuogui Pill for “treating different diseases with same therapy” in AD and OP

通路等。

2.5 “药物-成分-靶点”网络构建与结果分析

运用 Cytoscape 软件,构建左归丸“异病同治”AD 与 OP 的“药物-成分-交集靶点”网络图,具体如图 5 所示。在该网络图中,绿色节点用以表示左归丸所含的 8 味中药,六边形节点代表其中的主要活性成分,蓝色节点则对应潜在作用靶点,而节点间的连线体现了相互作用关系。其中,节点的大小与节点度值呈正相关,即节点越大,其节点度值越高;连线的密集程度反映了相互作用的强弱,连线越密集,表明相互作用越强。

经网络拓扑学分析可知,此网络图包含 600 条边以及 191 个节点,这一结果充分表明左归丸在治疗 AD 和 OP 时,呈现出多成分、多靶点的协同作用特点。

基于多维筛选指标(度值排名前 10 及文献支持度),最终锁定 10 项具有广谱药理价值的活性成

分:槲皮素、山柰酚、甘氨酸、丙氨酸、甜菜红素、异鼠李素、染料木黄酮、薯蓣皂苷元、苯丙氨酸和苏氨酸,核心活性成分的度值和药理作用见表 1,上述组分可能是构成左归丸干预 AD 和 OP“异病同治”机制的核心物质基础。

此外,选取度值排名前 10 的基因靶点,作为后续分子对接研究的核心靶点,这些靶点依次为孕酮受体(PGR)、前列腺素内过氧化物合成酶 2 (PTGS2)、前列腺素内过氧化物合成酶 1 (PTGS1)、盐皮质激素受体(NR3C2)、电压门控钠通道 α 亚单位 5 (SCN5A)、蛋白激酶 A 催化亚基 α (PRKACA)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPARG)、二肽基肽酶 4 (DPP4)、视黄醇 X 受体 α (RXRA)、一氧化氮合酶 3 (NOS3)。

2.6 分子对接验证

利用 AutoDock 软件对已筛选好的 10 个活性成份与 10 个核心作用靶点进行分子对接验证。见表 2。

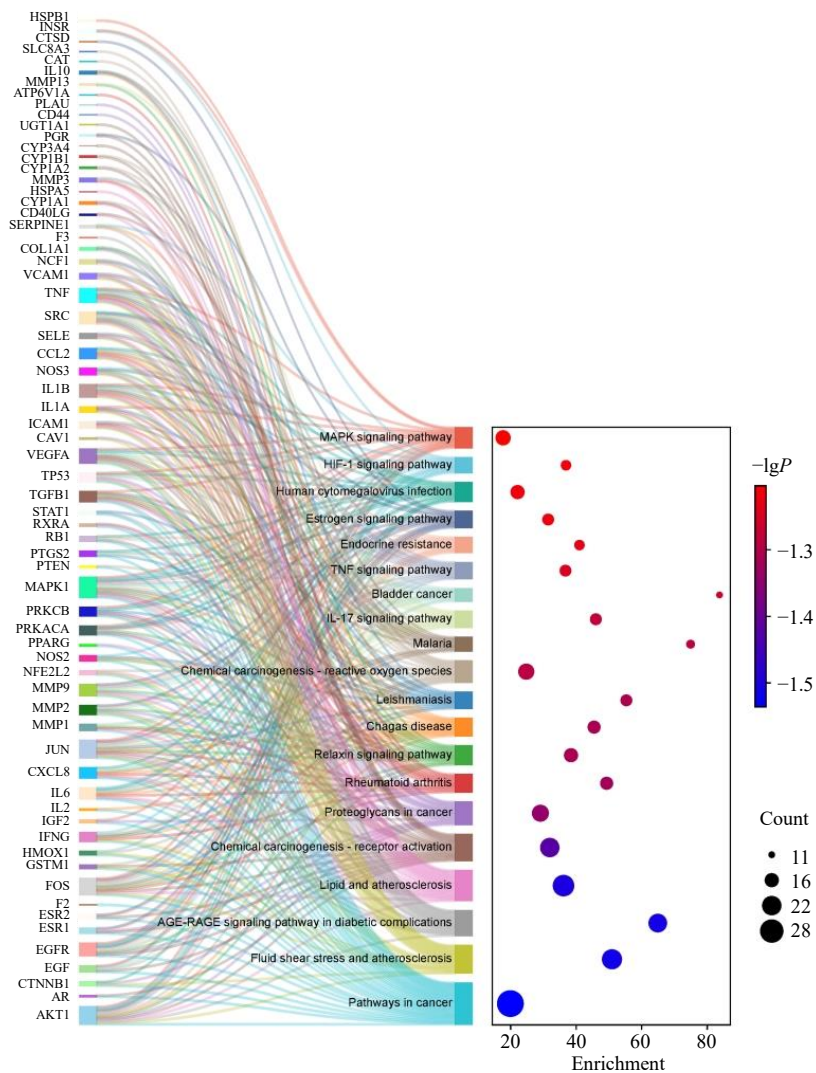


图 4 左归丸治疗 AD 与 OP 的靶点 KEGG 富集分析

Fig. 4 KEGG enrichment analysis of targets of Zuogui Pill in treatment of AD and OP

经过计算分析, 最终共获得 47 个对接结果。研究表明, 结合活性越低, 成分与靶点之间的结合能越高^[44]。

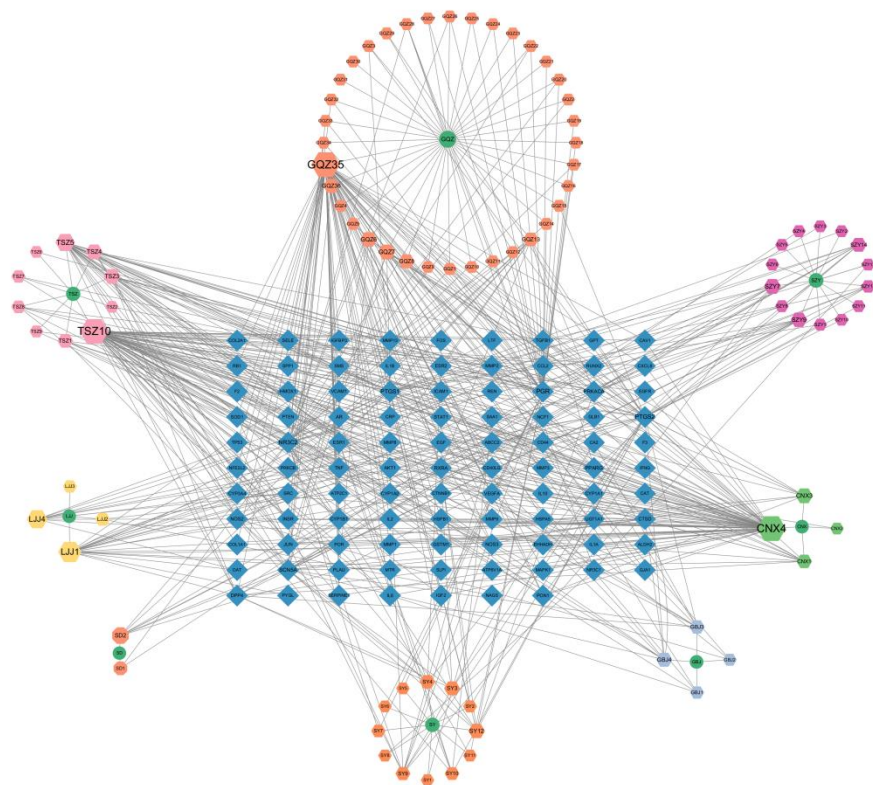
数据显示, 这些对接结果的平均结合能为 $-32.27 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。这一现象提示, 它们在药物-靶点-疾病中扮演着关键角色。基于此, 从这些对接结果中选取了结合能低于平均值的 7 个核心化合物, 以及与之对应的核心靶点。见图 6。

3 讨论

“异病同治”作为中医领域的关键治疗准则, 亦被称作“异病同证同治”。其内涵为, 在疾病发展进程中, 不同病症呈现出相同的病机变化, 或是显现出一致的证候特征。在此种情况下, 可运用统一的治疗手段予以应对^[45]。

研究表明, AD 和 OP 作为退行性疾病, 具有肾虚精亏这一相同的病机。而左归丸作为补肾的经典方, 正契合了这 2 种疾病的病机, 符合“异病同治”的治疗原则, 且对 AD 和 OP 具有潜在的治疗效果。基于此, 本研究以“异病同治”理论作为核心依托, 综合运用网络药理学手段以及分子对接技术, 深入剖析左归丸针对 AD 与 OP 发挥治疗作用的分子层面的内在机制。

来自菟丝子中的山柰酚, 具有显著的抗炎、抗氧化、抗菌、抗癌以及神经保护等多方面活性^[27]。研究显示, 山柰酚可以减少 $\text{A}\beta$ 诱导的神经毒性^[44], 抑制大鼠炎症反应, 保护大脑海马组织^[45], 增强 AD 大鼠的学习记忆能力^[46], 改善 AD 大鼠的认知功能。同时, 其可诱导骨髓间充质干细胞向成骨方向化,



GQZ-枸杞子; SZY-山茱萸; CNX-川牛膝; GJJ-龟甲胶; SY-山药; SD-熟地黄; LJJ-鹿角胶; TSZ-菟丝子。
GQZ-*Lycii Fructus*; SZY-*Corni Fructus*; CNX- *Cyathulae Radix*; GJJ-*Testudinis Carapacis et Plastris Colla*; SY-*Dioscoreae Rhizoma*; SD-*Rehmanniae Radix Praeparata*; LJJ-*Cervi Cornus Colla*; TSZ-*Cuscutae Semen*.

图 5 左归丸治疗 AD 与 OP 的“药物-成分-靶点”网络图
Fig. 5 Drug-component-target network diagram of Zuogui Pill in treatment of AD and OP

表 1 核心活性成分的度值和药理作用

Table 1 Degree values and verification of pharmacological effects of core active components

核心活性成分	度值	药理作用
槲皮素	69	减轻氧化神经炎症，神经保护作用 ^[26] ；改善骨代谢 ^[27-28]
山柰酚	27	抗炎，抗氧化，神经保护作用 ^[29] ；诱导骨分化，改善骨稳态 ^[30]
甘氨酸	24	抑制神经细胞凋亡，抗炎，神经保护作用 ^[31] ；调控骨代谢，增强骨吸收 ^[32]
丙氨酸	15	调节氨基酸代谢、脂类代谢和能量代谢 ^[33] ；抗 OP ^[34]
甜菜红素	14	抗氧化，抗衰老 ^[35]
异鼠李素	13	抗炎，抗氧化，器官保护 ^[36] ；改善骨代谢 ^[37]
染料木黄酮	12	延缓认知衰退 ^[38] ；抗骨质疏松 ^[39]
薯蓣皂苷元	10	抗肿瘤抗炎，调血脂，神经保护 ^[40] ；改善骨代谢异常 ^[41]
苯丙氨酸	10	激活神经元 DNA 修复 ^[42]
苏氨酸	10	减轻神经炎症 ^[43]

通过抑制脂肪生成、破骨细胞自噬与凋亡、降低氧化应激及炎症反应，并激活成骨细胞自噬维持骨稳态，对 OP 亦具显著保护作用^[49]。

来自山药的薯蓣皂苷元除了具有良好的抗肿瘤、抗炎、调血脂等作用外，还能改善 AD 模型小

鼠的认知障碍，具备潜在的神经保护活性^[40]。同时，适量浓度薯蓣皂苷元可促进成骨细胞的增殖、分化及抑制破骨细胞的形成^[50]，也可以防止实验大鼠的骨质流失^[41]，对骨代谢异常具有双向调节作用。

来自枸杞子的染料木黄酮被称为植物雌激素，

表 2 关键活性成分与核心靶点对接结合能
Table 2 Docking binding energy between key active components and core targets

活性成分	结合能/(kJ·mol ⁻¹)									
	PGR	PTGS2	PTGS1	NR3C2	SCN5A	PRKACA	PPARG	DPP4	RXRA	NOS3
槲皮素		-40.22	-37.29	-26.40		-34.78	-36.03	-33.94	-25.14	-39.07
山柰酚	-38.55	-38.55	-37.29			-33.52	-34.78	-32.68		-39.39
甘氨酸		-15.92	-15.08			-13.83		-15.92		
染料木黄酮			-39.07			-34.78	-37.29		-24.72	
异鼠李素		-39.81	-37.71			-33.10	-35.62	-32.26		-39.81
甜菜红素		-40.64		-27.65		-38.13	-32.68	-24.72	-24.72	
丙氨酸		-18.86	-17.18							
薯蓣皂苷元	-39.39	-49.86		-29.17						
苯丙氨酸		-25.14	-18.02	-18.44		-26.40	-24.30		-19.27	
苏氨酸		-19.69	-20.53	-15.08						-21.37

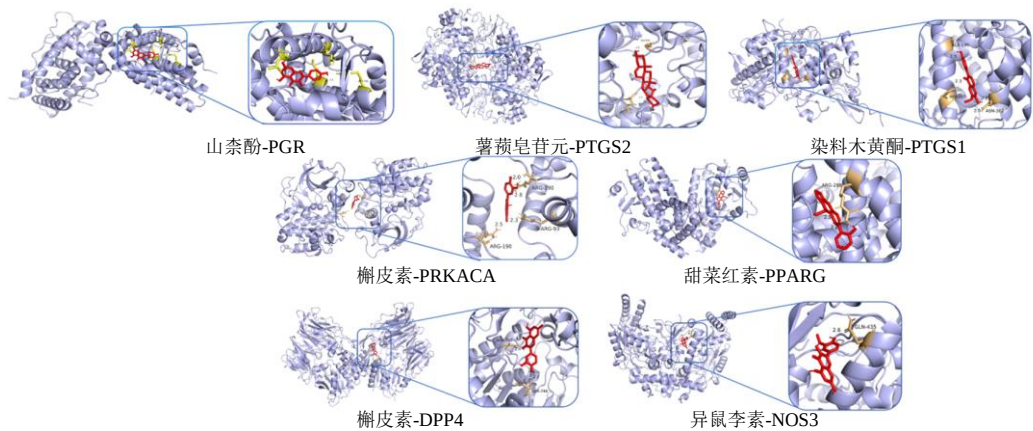


图 6 部分分子对接结果
Fig. 6 Partial results of molecular docking

研究表明，低剂量的染料木黄酮可能有助于预防或延缓 AD 患者认知功能的衰退^[38]。其与雌性激素受体 α （该受体在抗骨质疏松进程中发挥主要作用）更强的结合能力，既能抑制破骨细胞生成与增殖、诱导其凋亡，又能促进成骨细胞活性，具良好的抗 OP 效果^[39]。

菟丝子、枸杞子和川牛膝的共有成分槲皮素是一种具有显著药理作用和治疗潜力的黄酮类化合物。它可以恢复乙酰胆碱水平，减轻氧化应激和神经炎症来保护神经元细胞^[26]。同时，槲皮素可靶向衰老间充质干细胞，促进成骨、抑制骨吸收，并通过调节 Wnt/ β -catenin 信号通路改善骨代谢^[30]。

来自菟丝子的异鼠李素，在心脑血管保护、抗肿瘤、抗炎、抗氧化、器官保护等多方面表现出显著的药理活性。其作用机制主要涉及对作用机制主要涉及对磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B

（PI3K/Akt/PKB）、核因子 κ B（NF- κ B）、MAPK 等信号通路的调控^[36]。该成分可以显著减少 AD 细胞模型中的氧化应激损伤，抑制 AD 小鼠模型中的氧化应激水平^[37]，还可以通过抑制破骨细胞形成、调控 MAPK/NF- κ B/Akt 信号通路改善骨代谢^[51]，对 OP 亦具有潜在的治疗作用。

经 KEGG 富集分析发现，左归丸所含的活性成分主要与糖基化终产物-糖基化终产物受体（AGE-RAGE）信号通路、白细胞介素-17（IL-17）信号通路、肿瘤坏死因子（TNF）信号通路、雌激素信号通路、HIF-1 信号通路、MAPK 信号通路等存在关联。而 GO 分析结果表明，左归丸的活性成分参与到细胞对脂质的响应过程、细胞迁移的正向调控、对外源物质刺激的响应、细胞对细胞因子刺激的响应、细胞对激素刺激的响应，以及细胞凋亡信号通路的调控等多个 BP。在针对左归丸治疗靶点的预测

分析环节,借助 PPI 网络、“药物-成分-靶点”网络拓扑学分析手段,并结合分子对接技术进行验证,将 10 个核心活性成分与靶点进行分子对接,其结果展现出较好的结合活性。

AGE-RAGE 信号通路指的是晚期糖基化终末产物 (AGEs) 与其受体 (RAGE) 结合后所触发的一系列信号传导过程。在这一过程中,下游的 MAPK、PI3K/Akt 以及 NF- κ B 等信号分子参与其中。这些信号分子的激活会引发一系列不良效应,诸如诱发炎症反应、加剧氧化应激状态、导致血管内皮细胞功能出现异常,以及引发细胞凋亡等^[24],且相关实验研究已证实,可以通过介导 AGE-RAGE 促进小胶质细胞吞噬并抑制小胶质细胞炎症^[52],同时 AGE-RAGE 信号通路会促进破骨细胞活化和骨吸收,抑制成骨细胞生成,干扰骨髓间充质干细胞分化,进而促进骨质疏松的发展进程^[53]。TNF 信号通路是一种经典的炎症相关通路,在导致大脑认知和记忆障碍中起重要作用^[54]。雌激素和 Wnt 信号通路在调节骨发育和稳态中起关键作用,二者协同促进间充质祖细胞成骨分化^[55]。在 AD 的病理进程中,缺氧、氧化应激以及炎症等刺激因素发挥着关键作用。这些刺激能够激活 HIF-1 信号通路,一旦该通路被激活,便会引发转铁蛋白受体 1 的表达上调,这种变化会打破大脑内铁的稳态平衡,进而推动 AD 病理的进一步发展,因此靶向 HIF-1 信号通路可能成为治疗 AD 的有效策略。MAPK 信号通路在 AD 和 OP 病理机制中都发挥着重要作用,在 AD 中,抑制 MAPK 信号通路,将起到神经保护作用,在 OP 中,它是破骨细胞公认的信号传导途径^[56]。

PGR 与雌激素信号通路是紧密的上下游调控关系,雌激素信号通路是诱导 PGR 表达的核心上游机制,PGR 在被雌激素信号诱导表达后,会与孕激素结合,进而与雌激素信号通路协同,共同完成组织的周期性调控。实验表明,雌激素与 AD 疾病之间存在着复杂的关系^[57]。而且,孕激素可发挥神经保护作用,这种保护作用的能力可能取决于其能够结合/激活的孕酮受体的补体数量^[58]。PTGS2 即环氧合酶-2 (COX-2) 作为 TNF 与 IL-17 等炎症因子下游的关键酶,通过催化前列腺素生成在炎症反应中发挥核心作用。在神经系统中,COX-2 上调与神经炎症及 AD 相关的突触损伤密切相关^[59]。有研究表明 PTGS2 与 PPARG 可能是抗 AD 的关键指标,黄芪-葛根药物可能通过抑制 PTGS2 的活性来改

善秀丽隐杆线虫的神经兴奋性并抑制 A β 沉积^[60]。在骨组织中,COX-2 在骨愈合与骨重塑过程中也发挥双向调控作用。COX-2 缺失或抑制会导致骨折愈合延迟,软骨模板钙化及新骨形成减少;同时使用 COX-2 抑制剂可抑制骨生成,降低骨密度,说明其在成骨和骨吸收平衡中至关重要^[61]。PRKACA 属于蛋白激酶 A 家族,是 AD 中的关键靶点基因^[62]。同时,PKACA 增强成骨细胞功能,适度调节破骨细胞活性,在骨代谢中发挥着重要作用^[63]。DPP4 是一种糖蛋白和外肽酶的结合物,位于多种细胞表面并且能够自身表达^[64]。研究报道发现,血浆中 DPP4 含量的升高与骨质疏松存在正相关关系^[65]。DPP4 抑制剂可以潜在地恢复胰岛素信号传导,保护神经元和突触,抵消 AD-糖尿病小鼠模型中的致病性 AD 蛋白的累积病改善小鼠的认知功能^[66]。此外 DPP4 通过降解胰高血糖素样肽 1 等多肽,促进 NF- κ B 和 MAPK 信号通路的活化,参与炎症反应,这可能是其参与 AD 和 OP 的靶点-通路机制。NOS3 作为血管内皮一氧化氮合酶,通过 Notch 信号通路这一关键中介,与 HIF-1 信号通路形成间接协同机制,共同调控 H 型血管的形成与功能,最终促进骨再生中的“成骨-血管生成耦合”^[67]。实验表明,A β 诱导的大鼠模型中,NOS3 的 mRNA 表达明显降低,给予药物后,表达降低情况明显改善,因此推测 NOS3 可能是治疗 AD 的潜在作用靶点^[68]。

综合来看,这种多成分、多靶点、多通路的协同调控机制,可在神经与骨组织间产生双向保护效应,体现了左归丸“异病同治”AD 与 OP 的系统性作用特征,为进一步实验验证及临床应用提供了理论依据。

然而,本研究仍存在一定局限性。首先,本研究活性成分的筛选基于 TCMSP 数据库的常用参数设置,虽然具有较好的可操作性,但可能未能完全覆盖中药材中的所有主要活性成分,如部分未满足阈值但具有中医特色药理活性明确的成分未被纳入。由于网络药理学筛选依据与中医方剂中药物配伍的层级关系(君、臣、佐、使)及剂量比例并不完全对应,因此,本研究所得核心成分主要反映了在分子网络层面上药效贡献较高的成分,而非方剂传统配伍地位的直接对应关系。其次网络药理学及分子对接结果主要基于数据库与计算预测,靶点表达及结合能变化需实验验证。另外,药物成分的体内代谢转化与生物利用度未被充分考虑,可能影响

结果的可转化性。未来研究应结合转录组、代谢组及实验验证,进一步阐明左归丸在 AD 与 OP 治疗中多通路、多靶点的系统生物学机制。

综合上述研究,左归丸发挥“异病同治”AD 与 OP 的作用,可能是通过山奈酚、薯蓣皂苷元、染料木黄酮、槲皮素、异鼠李素等核心活性成分。这些成分能够作用于 PGR、PTGS2、PTGS1、PRKACA、PPARG、DPP4、NOS3 等关键靶点,直接或间接地参与到 AGE-RAGE、IL-17、TNF、雌激素、HIF-1、MAPK 等信号通路的调控过程中。其中,尽管在分子对接分析中仅选择了与关键靶点结合效果最佳的 5 个活性成分进行进一步分析论述,但这并不意味着未被选择的其他活性成分无效。网络分析中这些成分仍具有较高的度值,表明它们在分子网络层面上可能发挥重要作用,并通过多靶点协同作用共同参与左归丸的整体药效发挥。但是,鉴于网络药理学与分子对接技术所得结果主要为理论推测,尚缺乏实验验证,仍存在一定局限性。后续研究将结合分子生物学及动物实验进一步验证关键靶点及相关信号通路,以增强研究结论的可靠性和生物学意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Jorfi M, Maaser-Hecker A, Tanzi R E. The neuroimmune axis of alzheimer's disease [J]. *Genome Med*, 2023, 15(1):6.
- [2] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease [J]. *Lancet*, 2021, 397(10284): 1577-1590.
- [3] 王璇, 陈林珍, 林瑞超, 等. 基于斑马鱼模型的中药抗骨质疏松的研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(15): 5088-5100.
Wang X, Chen L Z, Lin R C, et al. Research progress on anti-osteoporosis of traditional Chinese medicine based on zebrafish model [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2023, 54(15): 5088-5100.
- [4] Ensrud K E, Crandall C J. Osteoporosis [J]. *Ann Intern Med*, 2024, 177(1): ITC1-ITC16.
- [5] Wanionok N E, Morel G R, Fernández J M. Osteoporosis and Alzheimer's disease (or Alzheimer's disease and osteoporosis) [J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 99: 102408.
- [6] Zhang F, Zhang W. Research progress in Alzheimer's disease and bone-brain axis [J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 98: 102341.
- [7] 魏欣如. 阿尔茨海默病、帕金森病睡眠障碍与中医证候的相关性研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- Wei X R. Correlation study between sleep disorders of Alzheimer's disease, Parkinson's disease and TCM syndromes [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2019.
- [8] 廖冬颖, 孔凡铭, 姚杨, 等. 基于中医整体观念探析阿尔茨海默病病因病机 [J]. *天津中医药*, 2022, 39(8): 1009-1012.
Liao D Y, Kong F M, Yao Y, et al. Exploration on the aetiology and pathogenesis of Alzheimer's disease based on holistic concept of traditional Chinese medicine [J]. *Tianjin J Tradit Chin Med*, 2022, 39(8): 1009-1012.
- [9] 梁伟乔, 钟诚, 李宇明. 骨质疏松症的中医病因病机认识与治疗进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(1): 135-139.
Liang W Q, Zhong C, Li Y M. Overview of etiology and pathogenesis and advance in the treatment of osteoporosis in Chinese medicine [J]. *Chin J Osteoporos*, 2020, 26(1): 135-139.
- [10] 林贤灿, 陈桐莹, 林燕平, 等. 原发性骨质疏松症的中医认识与探索 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2023, 29(6): 870-874, 885.
Lin X C, Chen T Y, Lin Y P, et al. TCM cognition and exploration of primary osteoporosis [J]. *Chin J Osteoporos*, 2023, 29(6): 870-874, 885.
- [11] 马腾, 刘殿鹏, 高笛. 左归丸联合鲑鱼降钙素治疗老年骨质疏松症的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(6): 1476-1480.
Ma T, Liu D P, Gao D. Clinical study on Zuogui Pills combined with salmon calcitonin in treatment of senile osteoporosis [J]. *Drug Clin*, 2018, 33(6): 1476-1480.
- [12] 王恩龙. “加味左归丸”治疗老年性痴呆 20 例临床观察 [J]. *江苏中医药*, 2013, 45(5): 38-39.
Wang E L. Clinical observation on 20 cases of senile dementia treated by Jiawei Zuogui Pill [J]. *Jiangsu J Tradit Chin Med*, 2013, 45(5): 38-39.
- [13] 倪鸣宇. 穴位电针疗法配合加味左归丸治疗老年性痴呆的临床疗效观察 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2017, 17(47): 62-63.
Ni M Y. Clinical efficacy observation of acupoint electroacupuncture combined with Modified Zuogui Pill in treating senile dementia [J]. *World Lat Med Inf*, 2017, 17(47): 62-63.
- [14] 刘国君, 张爱平, 李宝玲. 左归丸对小鼠阿尔茨海默症模型的保护作用 [J]. *临床合理用药杂志*, 2010, 3(18): 91-92.
Liu G J, Zhang A P, Li B L. Protective effect of Zuogui pill on mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Chin J Clin Ration Drug Use*, 2010, 3(18): 91-92.

- [15] 刘宏, 仲丽丽, 于颖, 等. 左归丸含药血清对阿尔茨海默病细胞模型雌激素受体表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(1): 141-143.
Liu H, Zhong L L, Yu Y, et al. Effect of containing Zuogui pill serum on the expression of estrogen receptor in AD cell model [J]. Chin J Gerontol, 2021, 41(1): 141-143.
- [16] 于翱瑞, 高坤, 李伟, 等. 唑来膦酸联合左归丸治疗老年骨质疏松的临床疗效及其对骨密度、日常生活能力的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(18): 4407-4410.
Yu A R, Gao K, Li W, et al. Clinical efficacy of zoledronic acid combined with Zuogui pill in the treatment of senile osteoporosis and its influence on bone mineral density and activities of daily living [J]. Chin J Gerontol, 2024, 44(18): 4407-4410.
- [17] 刘宇, 陈弘林, 尚奇, 等. 左归丸下调自噬抑制破骨分化治疗老年性骨质疏松症 [J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(10): 5499-5503.
Liu Y, Chen H L, Shang Q, Chen G F, Yu F Y, Liu H W, et al. Zuogui Pills down-regulating autophagy to inhibit osteoclast differentiation in the treatment of senile osteoporosis [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2024, 39(10): 5499-5503.
- [18] 廖泽绮, 史婧儒, 王雨荷, 等. 左归丸含药血清对 Hedgehog-GLI 通路关键因子 mRNA 表达及骨吸收功能的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2024, 30(6): 807-812.
Liao Z Q, Shi J R, Wang Y H, et al. Effects of Serum Containing Zuogui Pill on mRNA expression of key factors of Hedgehog-GLI pathway and bone resorption function in osteoblast-osteoclast co-culture system [J]. Chin J Osteoporos, 2024, 30(6): 807-812.
- [19] Zhao W B, Wang B Y, Li S. Network pharmacology for traditional Chinese medicine in era of artificial intelligence artificial intelligence [J]. Chin Herb Med, 2024, 16(4): 558-560.
- [20] 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.
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.
- [21] Wu J, Luo Y T, Shen Y, et al. Integrated metabolomics and network pharmacology to reveal the action mechanism effect of Shaoyao Decoction on ulcerative colitis [J]. Drug Des Dev Ther, 2022, 16: 3739-3776.
- [22] Yan K, Zhang R K, Wang J X, et al. Using network pharmacology and molecular docking technology, proteomics and experiments were used to verify the effect of Yigu decoction (YGD) on the expression of key genes in osteoporotic mice [J]. Ann Med, 2025, 57(1): 2449225.
- [23] 李艳阳, 袁鹏, 王云姣, 等. 基于网络药理学与腹主动脉缩窄模型的芪参益气滴丸肾保护作用研究 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(10): 2800-2811.
Li Y Y, Yuan P, Wang Y J, et al. Research on renal protection of Qishen Yiqi Dripping Pills based on network pharmacology and abdominal aortic coarctation model [J]. Drug Eval Res, 2025, 48(10): 2800-2811.
- [24] 薛慧, 徐艳明, 姜晶, 等. 补阳还五汤“异病同治”2 型糖尿病和阿尔兹海默症作用机制的网络药理学分析 [J]. 中药新药与临床药理, 2024, 35(9): 1364-1375.
Xue H, Xu Y M, Jiang J, et al. Network pharmacology analysis on mechanism study of Buyang Huanwu decoction for “treating different diseases with same therapies” in type 2 diabetes mellitus and Alzheimer’s disease [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2024, 35(9): 1364-1375.
- [25] 李娜, 胡亚楠, 王晓雪, 等. 鹿角胶化学成分、药理作用及质量控制研究进展 [J]. 中药材, 2021, 44(7): 1777-1783.
Li N, Hu Y N, Wang X X, et al. Research progress on chemical composition, pharmacological action and quality control of antler glue [J]. J Chin Med Mater, 2021, 44(7): 1777-1783.
- [26] Khan H, Ullah H, Aschner M, et al. Neuroprotective effects of quercetin in Alzheimer’s disease [J]. Biomolecules, 2019, 10(1): 59.
- [27] Wang Y, Che L B, Chen X, et al. Repurpose dasatinib and quercetin: Targeting senescent cells ameliorates postmenopausal osteoporosis and rejuvenates bone regeneration [J]. Bioact Mater, 2023, 25: 13-28.
- [28] Feng Y C, Dang X, Zheng P, et al. Quercetin in osteoporosis treatment: A comprehensive review of its mechanisms and therapeutic potential [J]. Curr Osteoporos Rep, 2024, 22(3): 353-365.
- [29] Jantas D, Malarz J, Le T N, et al. Neuroprotective properties of kempferol derivatives from Maesa membranacea against oxidative stress-induced cell damage: An association with cathepsin D inhibition and PI3K/Akt activation [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(19): 10363.
- [30] Wong S K, Chin K Y, Ima-Nirwana S. The osteoprotective effects of kaempferol: The evidence from *in vivo* and *in vitro* studies [J]. Drug Des Devel Ther, 2019, 13: 3497-3514.
- [31] 蔡颖露, 陈征, 李文阳, 等. 甘氨酸在缺血性脑卒中神经保护作用的研究进展 [J]. 中国病理生理杂志, 2025, 41(7): 1435-1441.

- Cai Y L, Chen Z, Li W Y, et al. Progress in neuroprotective effect of Glycine in ischemic stroke [J]. Chin J Pathophysiol, 2025, 41(7): 1435-1441.
- [32] 胡聪. 丝/甘氨酸促进多发性骨髓瘤骨病的分子机制研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2023.
- Hu C. Mechanism study on serine and glycine in promoting multiple myeloma bone disease [D]. Changsha: Central South University, 2023.
- [33] 李全, 张健, 王琪, 等. 中医药防治阿尔茨海默病的代谢组学研究 [J]. 中医学报, 2022, 37(4): 728-734.
- Li Q, Zhang J, Wang Q, et al. Research progress of metabonomics in TCM prevention and treatment of Alzheimer's disease [J]. Acta Chin Med, 2022, 37(4): 728-734.
- [34] Huang M M, Xing F, Hu Y, et al. Causal inference study of plasma proteins and blood metabolites mediating the effect of obesity-related indicators on osteoporosis [J]. Front Endocrinol, 2025, 16: 1435295.
- [35] 杨桂芹, 王长泉. 马齿苋甜菜红素对衰老小鼠抗氧化系统的影响 [J]. 中药药理与临床, 2009, 25(4): 29-32.
- Yang G Q, Wang C Q. Effect of betacyanins extracted from *Portulaca oleracea* L. on the antioxidation system in senile mice [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2009, 25(4): 29-32.
- [36] Gong G, Guan Y Y, Zhang Z L, et al. Isorhamnetin: A review of pharmacological effects [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 128: 110301.
- [37] Wang F, Chen H P, Hu Y, et al. Integrated comparative metabolomics and network pharmacology approach to uncover the key active ingredients of *Polygonati Rhizoma* and their therapeutic potential for the treatment of Alzheimer's disease [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 934947.
- [38] 原丽, 郭小姝, 解瑞, 等. Genistein 对 A β 所致痴呆大鼠工作记忆的影响及机制探讨 [J]. 中外医疗, 2014, 33(29): 58-60.
- Yuan L, Guo X S, Xie R, et al. Effect of genistein on working memory in A β -induced dementia rats and its mechanism [J]. China Foreign Med Treat, 2014, 33(29): 58-60.
- [39] 林忠, 孙渊, 杜有功, 等. 染料木黄酮植物性雌性激素治疗骨质疏松研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014, 19(1): 105-111.
- Lin Z, Sun Y, Du Y G, et al. The research progress of plant estrogen genistein in osteoporosis treatment [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2014, 19(1): 105-111.
- [40] 张贻强, 祝星宇, 王晶, 等. 薯蓣皂苷元对阿尔兹海默症的作用及机制研究进展 [J]. 化学工程师, 2019, 33(2): 53-56.
- Zhang Y Q, Zhu X Y, Wang J, et al. Review of effects and mechanisms of diosgenin on Alzheimer's disease [J]. Chem Eng, 2019, 33(2): 53-56.
- [41] Zhao S, Niu F, Xu C Y, et al. Diosgenin prevents bone loss on retinoic acid-induced osteoporosis in rats [J]. Ir J Med Sci, 2016, 185(3): 581-587.
- [42] Jhanji M, Bhan A, Arrowood C, et al. Tyrosine and phenylalanine activate neuronal DNA repair but exhibit opposing effects on global transcription and adult female mice are resilient to TyrRS/YARS1 depletion [J]. IUBMB Life, 2025, 77(6): e70030.
- [43] 栾迪. 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 4 通过核因子 κ B 抑制蛋白 α 信号通路调节小鼠实验性缺血性脑卒中的神经炎症反应 [D]. 芜湖: 皖南医学院, 2020.
- Luan D, Zhang Y, Yuan L, et al. MST4 modulates the neuro-inflammatory response by regulating I κ B α signaling pathway and affects the early outcome of experimental ischemic stroke in mice [D]. Wuhu: Wannan Medical College 2020.
- [44] Meli R, Anighoro A, Bodkin M J, et al. Learning protein-ligand binding affinity with atomic environment vectors [J]. J Cheminform, 2021, 13(1): 59.
- [45] 单佳铃, 胡伟琼, 谢勤, 等. 基于网络药理学及分子对接探讨四逆散对溃疡性结肠炎与抑郁症“异病同治”的作用机制 [J]. 中药新药与临床药理, 2024, 35(1): 83-91.
- Shan J L, Hu W Q, Xie Q, et al. Exploring the mechanism of Sini San formula on ulcerative colitis and depression through “homotherapy for heteropathy” based on network pharmacology and molecular docking [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2024, 35(1): 83-91.
- [46] Nejabati H R, Roshangar L. Kaempferol as a potential neuroprotector in Alzheimer's disease [J]. J Food Biochem, 2022, 46(12): e14375.
- [47] 刘卫红, 赵伟光, 韩晓正. 山奈酚对阿尔茨海默病模型大鼠的治疗作用及 CREB/BDNF 信号通路的影响 [J]. 卒中与神经疾病, 2023, 30(4): 333-337, 343.
- Liu W H, Zhao W G, Han X Z. Therapeutic effects of kaempferol on rats with Alzheimer's disease and its effect on CREB/BDNF signaling pathway [J]. Stroke Nerv Dis, 2023, 30(4): 333-337, 343.
- [48] 成云芳, 孙邈, 戴轶伟, 等. 山奈酚对阿尔茨海默病大鼠学习记忆功能及海马组织中极性蛋白 Par3、Par6 和 aPKC 表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(18): 4480-4484.
- Cheng Y F, Sun M, Dai Y W, et al. Effects of kaempferol on learning and memory function and the expressions of

- polar protein Par3, Par6 and aPKC in hippocampus of Alzheimer's disease rats [J]. Chin J Gerontol, 2024, 44(18): 4480-4484.
- [49] Wong S K, Chin K Y, Ima-Nirwana S. The osteoprotective effects of kaempferol: The evidence from *in vivo* and *in vitro* studies [J]. Drug Des Devel Ther, 2019, 13: 3497-3514.
- [50] 江洋珍, 王俊俊, 梁继超, 等. 薯蓣皂苷元对大鼠成骨细胞增殖、分化及 OPG/RANKL mRNA 表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(1): 134-136.
Jiang Y Z, Wang J J, Liang J C, Chen Y. Effects of diosgenin on cell proliferation, differentiation and OPG/RANKL mRNA expression of rat osteoblasts cultured *in vitro* [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2010, 25(1): 134-136.
- [51] Zhou F, Mei J T, Yuan K, et al. Isorhamnetin attenuates osteoarthritis by inhibiting osteoclastogenesis and protecting chondrocytes through modulating reactive oxygen species homeostasis [J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(6): 4395-4407.
- [52] Lu J, Zhang J W, Wang X Z, et al. DI-3-N-butylphthalide promotes microglial phagocytosis and inhibits microglial inflammation via regulating AGE-RAGE pathway in APP/PS1 mice [J]. Brain Res Bull, 2024, 212: 110969.
- [53] Hein G E. Glycation endproducts in osteoporosis: Is there a pathophysiologic importance? [J]. Clin Chim Acta, 2006, 371(1/2): 32-36.
- [54] Liu H Y, Huang X, Li Y H, et al. TNF signaling pathway-mediated microglial activation in the PFC underlies acute paradoxical sleep deprivation-induced anxiety-like behaviors in mice [J]. Brain Behav Immun, 2022, 100: 254-266.
- [55] Gao Y H, Huang E Y, Zhang H M, et al. Crosstalk between Wnt/ β -catenin and estrogen receptor signaling synergistically promotes osteogenic differentiation of mesenchymal progenitor cells [J]. PLoS One, 2013, 8(12): e82436.
- [56] Mao Y, Xie X R, Jiang T, et al. XI019, a novel JAK inhibitor, suppressed osteoclasts differentiation induced by RANKL through MAPK signaling pathway [J]. Biochem Pharmacol, 2023, 215: 115704.
- [57] 靳蕊, 徐家淳, 王凯, 等. 基于网络药理学的地黄饮子治疗阿尔茨海默病的机制 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(12): 2913-2920.
Jin R, Xu J C, Wang K, et al. Mechanism of Dihuang Yinzi in treating Alzheimer's disease based on network pharmacology [J]. Chin J Gerontol, 2023, 43(12): 2913-2920.
- [58] Singh M, Su C. Progesterone and neuroprotection [J]. Horm Behav, 2013, 63(2): 284-290.
- [59] Dhapola R, Hota S S, Sarma P, et al. Recent advances in molecular pathways and therapeutic implications targeting neuroinflammation for Alzheimer's disease [J]. Inflammopharmacology, 2021, 29(6): 1669-1681.
- [60] Hai Y, Ren K, Hou W Q, et al. Hypoglycemic TCM formulas (Huangqi-Gegen drug pair) have the potential as an Alzheimer's disease [J]. Phytomedicine, 2024, 130: 155723.
- [61] Sauerschnig M, Stolberg-Stolberg J, Schmidt C, et al. Effect of COX-2 inhibition on tendon-to-bone healing and PGE2 concentration after anterior cruciate ligament reconstruction [J]. Eur J Med Res, 2018, 23(1): 1.
- [62] Wang Y H, Wu H Y, Xin C, et al. Identification and validation of biomarkers for Alzheimer's disease based on Akt and Wnt signaling pathways in mouse models [J]. Molec Neurobiol, 2025(7):62.
- [63] Tascau L, Gardner T, Anan H, et al. Activation of protein kinase A in mature osteoblasts promotes a major bone anabolic response [J]. Endocrinology, 2016, 157(1): 112-126.
- [64] 张瑞坤, 闫坤, 王雯祎, 等. DPP4 抑制剂与糖尿病性骨质疏松症相关性的研究进展 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2022, 32(11): 1073-1075.
Zhang R K, Yan K, Wang W Y, et al. Research progress on the correlation between DPP4 inhibitors and diabetic osteoporosis [J]. Zhejiang J Integr Tradit Chin West Med, 2022, 32(11): 1073-1075.
- [65] Qiu M, Zhai S H, Liu D. DPP4 activities are associated with osteopenia/osteoporosis and fracture risk in newly diagnosed type 2 diabetes [J]. Int J Endocrinol, 2020, 2020: 8874272.
- [66] Sim A Y, Choi D H, Kim J Y, et al. SGLT2 and DPP4 inhibitors improve Alzheimer's disease-like pathology and cognitive function through distinct mechanisms in a T2D-AD mouse model [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 168: 115755.
- [67] Zhang J K, Pan J, Jing W. Motivating role of type H vessels in bone regeneration [J]. Cell Prolif, 2020, 53(9): e12874.
- [68] Zhao J Z, Li Z J, Zhang R P, et al. Network pharmacology mechanism of *Rosmarinus officinalis* L. (Rosemary) to improve cell viability and reduces apoptosis in treating Alzheimer's disease [J]. BMC Complement Med Ther, 2025, 25(1): 94.

[责任编辑 齐静雯]