

基于“心主神明”理论的开心散异病同治机制：治疗认知障碍与抑郁症的网络药理学研究

张起超^{1,2}, 赵敏^{1*}, 王丹¹, 屈楠¹, 刘梦琳¹, 樊飞燕¹, 孙永康¹, 王伟涛¹, 何宗卿^{1,2}, 张锦瑞^{1,2}, 徐兆琴^{1,2}

1. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450046

2. 河南中医药大学 第一临床医学院, 河南 郑州 450046

摘要: 目的 在“心主神明”理论指导下, 基于网络药理学、分子对接及分子动力学模拟, 揭示开心散治疗认知障碍与抑郁症“异病同治”的共同作用机制, 为经典理论提供现代科学诠释。方法 通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)、中医药生物信息学数据库(ETCM)筛选开心散活性成分[口服利用度(OB)≥30%, 类药性(DL)≥0.18], 运用SwissTargetPrediction预测成分靶点; 从GeneCards、OMIM获取认知障碍与抑郁症疾病靶点; 取交集后构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络, 通过CytoNCA筛选核心靶点; 利用Metascape进行基因本体(GO)注释及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析; 构建药物-成分-靶点-通路-疾病网络。采用AutoDock Vina进行分子对接(含再对接验证), 对优选复合物进行100 ns分子动力学模拟, 评估结合稳定性。结果 共筛选出52个活性成分, 对应288个靶点, 与疾病交集获得115个共同靶点, 进一步筛选出11个核心靶点[肿瘤坏死因子(TNF)、蛋白激酶B(AKT1)、表皮生长因子受体(EGFR)、前列腺素内过氧化物合酶2(PTGS2)、信号转导和转录激活因子3(STAT3)、基质金属蛋白酶-9(MMP9)等]。KEGG富集显示核心靶点显著富集于环磷酸腺苷(cAMP)信号通路、磷脂酰肌醇3-激酶-蛋白激酶B(PI3K-Akt)信号通路、5-羟色胺(5-HT)能突触、钙信号通路等。分子对接证实茯苓酸与PTGS2(-44.3 kJ·mol⁻¹)、猪苓酸C与过氧化物酶体增殖物激活受体γ(PPARG)(-40.7 kJ·mol⁻¹)、山柰酚与MMP9(-39.9 kJ·mol⁻¹)、人参皂苷Rh₄与MMP9(-38.5 kJ·mol⁻¹)等具有良好的结合活性。分子动力学模拟显示人参皂苷Rh₄-MMP9复合物在100 ns内稳定[均方根偏差(RMSD)0.5~1.6 nm, Rg 1.6~2.2 nm], 吉布斯自由能景观呈现单一能量漏斗。结论 开心散通过多成分、多靶点、多通路协同调控“心-脑-神”轴, 实现认知障碍与抑郁症的异病同治。其机制可归纳为3个维度: ①益心气、养脑窍(激活cAMP/PI3K-Akt/EGFR通路, 增强心肌收缩力、改善脑灌注); ②祛痰浊、清神府[抑制PTGS2/核因子-κB(NF-κB)/MMP9通路, 减轻神经炎症、保护血脑屏障]; ③调气血、安神明(调节5-HT能突触/钙信号通路, 恢复神经递质平衡与突触可塑性)。

关键词: 开心散; 异病同治; 心主神明; 网络药理学; 认知障碍; 抑郁症

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2026)07-2408-13

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.07.014

Unraveling common mechanism of Kaixin Powder in treating cognitive impairment and depression: A network pharmacology study guided by “Heart Governing Shenming” theory

ZHANG Qichao^{1,2}, ZHAO Min¹, WANG Dan¹, QU Nan¹, LIU Menglin¹, FAN Feiyan¹, SUN Yongkang¹, WANG Weitao¹, HE Zongqing^{1,2}, ZHANG Jinrui^{1,2}, XU Zhaoqin^{1,2}

1. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

2. The First Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

Abstract: Objective Guided by the theory of “Heart Governing Shenming”, this study aims to elucidate the common mechanism of Kaixin Powder in treating cognitive impairment and depression (“treating different diseases with the same therapy”) using network pharmacology, molecular docking, and molecular dynamics simulation, thereby providing a modern scientific interpretation for this

收稿日期: 2025-12-26

基金项目: 国家重点研发课题(2022YFC3501103); 中医药传承创新科研专项(2024ZXZX1012)

作者简介: 张起超, 硕士研究生, 从事中西医结合防治脑病研究。E-mail: zy191519@163.com

*通信作者: 赵敏, 博士生导师、主任医师, 从事中西医结合防治脑病研究。E-mail: byts1969@126.com

classic theory. **Methods** Active components of Kaixin Powder were screened from the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) and Encyclopedia of Traditional Chinese Medicine (ETCM) databases [oral bioavailability (OB) $\geq 30\%$, drug-likeness (DL) ≥ 0.18]. Component targets were predicted using SwissTargetPrediction. Disease targets for cognitive impairment and depression were obtained from GeneCards and OMIM. After intersecting the targets, a PPI network was constructed and core targets were screened using CytoNCA. GO and KEGG enrichment analyses were performed using Metascape, and a drug-component-target-pathway-disease network was constructed. Molecular docking was performed using AutoDock Vina (including re-docking validation), and 100 ns molecular dynamics simulations were conducted for the selected complex to evaluate binding stability. **Results** A total of 52 active components and 288 corresponding targets were identified. Intersection with disease targets yielded 115 common targets, from which 11 core targets (TNF, AKT1, EGFR, PTGS2, STAT3, MMP9, etc.) were further screened. KEGG enrichment showed that the core targets were significantly enriched in the cAMP signaling pathway, PI3K-Akt signaling pathway, serotonergic synapse, calcium signaling pathway, etc. Molecular docking confirmed good binding affinities, including pachymic acid with PTGS2 ($-44.3 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), polyporenic acid C with PPARG ($-40.7 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), kaempferol with MMP9 ($-39.9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), and ginsenoside Rh₄ with MMP9 ($-38.5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$). Molecular dynamics simulations demonstrated that the ginsenoside Rh₄-MMP9 complex remained stable within 100 ns (RMSD 0.5—1.6 nm, Rg 1.6—2.2 nm), and the Gibbs free energy landscape exhibited a single energy funnel. **Conclusion** Kaixin Powder exerts its effect of treating cognitive impairment and depression (“treating different diseases with the same therapy”) by synergistically regulating the “Heart-Brain-Shen” axis through multiple components, multiple targets, and multiple pathways. Its mechanism can be summarized into three dimensions: ①benefiting heart *qi* and nourishing brain orifices (activating cAMP/PI3K-Akt/EGFR pathways to enhance myocardial contractility and improve cerebral perfusion); ②eliminating phlegm turbidity and clearing the spirit palace (inhibiting PTGS2/NF- κ B/MMP9 pathways to alleviate neuroinflammation and protect the blood-brain barrier); ③regulating *qi* and blood to calm the shen (modulating serotonergic synapse/calcium signaling pathways to restore neurotransmitter balance and synaptic plasticity).

Key words: Kaixin Powder; common therapeutic mechanism; Heart Governing Shenming; network pharmacology; cognitive dysfunction; depression

认知障碍与抑郁症常以共病形式出现,尤其在老年人群中具有较高的发病风险^[1]。抑郁症常伴注意力、记忆和执行功能损害,而认知功能受损的患者也常表现出情感淡漠和抑郁症状。两者之间的共病机制涉及神经内分泌紊乱、神经炎症反应增强、脑源性神经营养因子水平下降以及神经递质失衡等多个环节^[2-3]。此外,心输出量下降导致的慢性脑低灌注已逐渐被视为认知障碍和精神行为障碍的重要病理生理机制^[4-5]。这种脑低灌注现象,本质上是心脏泵血功能与脑代谢需求之间动态平衡失调的体现,提示心脏功能状态可能通过“心-脑轴”深刻影响脑功能。

现代医学对“心-脑轴”的深入研究,从多层面为“心主神明”理论提供了科学证据。血流动力学层面,脑组织仅占体质量 2%,却接受约 15%的心输出量。慢性心力衰竭患者中认知障碍患病率高达 40%~60%^[6],抑郁症患病率超过 30%^[7],显著高于普通人群。脑低灌注可触发线粒体功能障碍、神经炎症及血脑屏障损伤,损害神经元可塑性,这与“心气不足、脑失所养、神机失用”的中医病机链条高度吻合。神经调控层面,心脏拥有独立的神经网络

(心内神经节),通过迷走神经和交感神经与脑干形成双向反馈环路。心率变异性降低已被证实为抑郁症和认知障碍的独立危险因素^[8],提示心自主神经功能受损是两者共病的共同生理标志。病理层面,高血压、糖尿病等心血管风险因素既是心力衰竭的病因,也是认知障碍和抑郁症的独立危险因素,这些疾病共同植根于“炎症-氧化应激-内皮功能障碍”的病理土壤^[9]。上述证据表明,“心主神明”具有坚实的现代医学基础。

中医学将认知障碍归为“痴呆”范畴,其基本病机虽责之“髓减脑消,神机失用”,但《灵枢·本脏》有“心高则满于肺中,惋而善忘”之论,《圣济总录》亦载“心虚善忘”^[10],提示“心”的功能失常是导致善忘的重要病机。抑郁症属“郁证”,传统多以“气机郁滞”立论,然《黄帝内经》明言“心气虚则悲”^[11],明确指出心气亏虚可直接导致悲忧情绪,为从心论治郁证提供了经典依据。认知障碍与抑郁症在中医病机上均与“心”的功能失调存在深刻联系。“心主神明”理论对于神志疾病的诊治具有独特的指导价值。

开心散源于《备急千金要方·小肠腑方》,由人

参、茯苓、远志、石菖蒲 4 味药组成, 原为“好忘”所设^[12]。其组方与《千金要方》中主治“忧愁悲伤不乐……喜忘……狂眩”的定志小丸相同, 故后世亦将其用于神志类疾病的治疗^[13]。现代临床研究证实, 开心散在治疗认知障碍与抑郁症等疾病方面疗效显著, 堪称中医“异病同治”的典范。然而, 这“一方治多病”现象背后的现代药理学机制与统一的中医病机阐释, 目前尚未被深入揭示。

本研究提出核心假说: 在“心主神明”理论指导下, 开心散能够通过多组分、多靶点、多通路的协同作用, 系统调控“心-脑-神”轴, 从而实现对认知障碍与抑郁症的“异病同治”。本研究旨在综合利用网络药理学、分子对接、分子动力学模拟等方法, 揭示这一共同作用机制, 并从系统药理学层面为“心主神明”理论的科学内涵提供现代诠释。

1 方法

1.1 开心散活性成分的筛选及靶点预测

从中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP, <https://www.tcmsp-e.com/index.php>) 中检索并获取人参、茯苓、石菖蒲等 3 味药的活性成分, 设定筛选条件为: 口服利用度 (OB) $\geq 30\%$, 类药性 (DL) ≥ 0.18 ^[14]。从中医药生物信息学数据库 (ETCM, <http://www.tcmip.cn/>) 中检索远志的化学成分, 利用 Swiss ADME 平台 (<http://www.swissadme.ch/>) 分析其药动学参数, 保留满足 OB 及 DL 特征要求的活性成分^[15-16]。

运用 SwissTargetPrediction 数据库, 预测检索得到的活性成分的靶点, 设置前置条件为 Homo sapiens, 输入每个成分的 SMILE 号并检索, 取 Probability > 0 的前 15 个靶点作为预测靶点蛋白^[17]。通过使用 Uniprot 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 进行靶点校对, 进一步获得对应的靶基因^[18], 并导入 Cytoscape 3.10.1 构建“活性成分-靶点”网络图。

1.2 认知障碍、抑郁症的相关靶点预测

以 MESH 数据库中认知障碍与抑郁症的疾病标准名“cognitive dysfunction”与“depression”为检索词, 在 GeneCards (<https://www.genecards.org/>) 数据库检索疾病相关靶点^[19], 用 Uniprot 数据库校对, 去除无 Uniprot 编号的靶点, 并以 2 次评估“Relevance score”的中位数作为标准筛选疾病靶点^[20]。借助 OMIM (<https://www.omim.org/>) 数据库进一步补充疾病的靶点信息, 并剔除重复项, 得到认知障碍与抑郁症的共有及独特疾病靶标。

1.3 开心散-认知障碍-抑郁症靶点蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络构建

取开心散成分靶点与认知障碍、抑郁症的交集靶点, 得到共同靶点, 通过 Venn 图进行数据可视化, 再导入 STRING 平台 (<https://string-db.org/>), 进行 PPI 分析, 选择“Homo Sapiens”为生物种类, 选择 0.4 为最小作用阈值, 利用 CytoNCA 筛选关键靶点与核心靶点^[21], 通过 Cytoscape 3.10.1 进行可视化。

1.4 开心散-认知障碍-抑郁症功能与通路富集分析

通过 Matescape 平台 (<https://metascape.org/gp/index.htm>) 进行基因本体 (GO) 注释及京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析, 设定筛选标准为 $P < 0.01$, 进一步分析生物过程 (BP)、分子功能 (MF) 和细胞组分 (CC), 并分析相关信号通路^[22]。

1.5 药物-成分-靶点-通路-疾病网络构建

将药物、主要活性成分、与疾病的交集靶点及 KEGG 获得的前 20 条通路等数据导入 Cytoscape 3.10.1 中, 构建药物-成分-靶点-通路-疾病网络^[23]。

1.6 开心散-认知障碍-抑郁症分子对接

根据上述结果, 以度 (degree) 值排名前 6 位的活性成分为配体, 11 个核心靶点为受体, 进行分子对接。配体结构从 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 数据库下载, 经 Chem3D20.0 能量最小化 (MM2 力场); 受体结构从 PDB (<https://www.rcsb.org/>) 数据库下载, 经 AutoDockTools1.5.7 预处理 (去水、加氢、加电荷)。首先利用 CB-Dock2 (<https://cadd.labshare.cn/cb-dock2/php/index.php>) 在线平台进行预对接^[24], 采用默认参数自动识别结合口袋, 计算初始结合能。随后使用 AutoDock Vina 1.5.7 进行精对接: 网格盒大小为 $22.5 \text{ \AA} \times 22.5 \text{ \AA} \times 22.5 \text{ \AA}$ ($1 \text{ \AA} = 0.1 \text{ nm}$), 间距 $0.375 \text{ \AA}$, 中心坐标依据 CB-Dock2 输出的口袋中心设定; 采用 Lamarckian 遗传算法, 运行次数 20 次, 种群大小 150, 最大能量评估次数 2 500 000, 最大迭代次数 27 000, 交叉率 0.8, 突变率 0.01。每次对接输出 10 个构象, 依据结合自由能排序, 选取结合能最低且聚类均方根偏差 (RMSD) $< 2.0 \text{ \AA}$ 的构象为最优结合模式。使用 PyMOL 2.5 进行可视化, 展示氢键、疏水相互作用及 π - π 堆积^[25]。

1.7 开心散-认知障碍-抑郁症分子动力学模拟

为验证 AutoDockVina 对接模式的可靠性, 选取分子对接中结合能较低的成分-靶点复合物进行分子动力学模拟。先将配体从受体中分离并进行重

对接 (redocking), 采用 GROMACS2025 对蛋白-配体复合物进行分子动力学模拟。体系采用 CHARMM36 力场, 溶剂化采用可转移分子间势三点 (TIP3P) 水模型, 并置于距溶质边界 1.0 nm 的立方体水盒中, 加入 Na⁺/Cl⁻以实现电中性。体系经最陡下降法与共轭梯度法能量最小化后, 先进行 NVT 平衡 (300 K), 再进行 NPT 平衡 (300 K, 1 bar), 随后进行 100 ns 生产期模拟, 时间步长为 2 fs。长程静电作用采用粒子网格埃瓦尔德 (PME) 方法, 周期性边界条件设为 xyz。通过轨迹分析蛋白主链 RMSD 与复合体 RMSD、均方根波动曲线 (RMSF)、回转半径 (R_g)、溶剂可及表面积 (SASA) 及蛋白-配体氢键随时间变化, 评估复合物稳定性与相互作用特征; 进一步进行 PCA, 并基于前 2 个主成分构建自由能景观 (FEL) 以表征构象空间分布^[26]。

2 结果

2.1 开心散成分筛选及靶点预测

通过数据库搜索、筛选获得活性成分: 人参 22 个、茯苓 15 个、石菖蒲 4 个、远志 11 个, 去除重复项, 共获得 51 个活性成分 (表 1)。

获得开心散中药成分作用靶点: 人参 309 个、茯苓 225 个、石菖蒲 60 个、远志 165 个, 去除重复项后, 获得有效靶点 288 个。

2.2 认知障碍、抑郁症疾病靶点预测

获得认知障碍疾病靶点 GeneCards 数据库 2 468 个、OMIM 数据库 145 个, 抑郁症疾病靶点 GeneCards 数据库 2 980 个、OMIM 数据库 3 个。整合从 2 个数据库获得的疾病靶点, 去除重复项, 认知障碍最终获得 2 566 个靶点; 抑郁症最终获得 2 982 个靶点。

表 1 开心散的活性成分
Table 1 Active ingredients of Kaixin Powder

编号	成分	OB/%	DL
RS1	邻苯二甲酸二异辛酯 (diop)	43.59	0.39
RS2	豆甾醇 (stigmasterol)	43.83	0.76
RS3	β -谷甾醇 (β sitosterol)	36.91	0.75
RS4	高丽槐素 (inermin)	65.83	0.54
A1	山柰酚 (kaempferol)	41.88	0.24
RS6	菊黄素 (chrysanthemaxanthin)	38.72	0.58
RS7	阿朴天仙子碱 (aposiopolamine)	66.65	0.22
RS8	苯代南蛇碱 (celabenzine)	101.88	0.49
RS9	脱氧三尖杉酯碱 (deoxyharringtonine)	39.27	0.81
RS10	双蒎胺 (dianthramine)	40.45	0.2
RS11	花生四烯酸 (arachidonate)	45.57	0.2
RS12	灌木远志酮 A (frutinone A)	65.90	0.34
RS13	人参皂苷 Rh ₂ (ginsenoside Rh ₂)	36.32	0.56
RS14	人参皂苷 Rh ₄ (ginsenoside-Rh ₄ _qt)	31.11	0.78
RS15	吉九里香碱 (girinimbine)	61.22	0.31
RS16	五味子酯乙 (gomisin B)	31.99	0.83
RS17	马尔肯久纳醇苯酯 (malkangunin)	57.71	0.63
RS18	人参二醇 (panaxadiol)	33.09	0.79
RS19	苏齐内酯 (suchilactone)	57.52	0.56
RS20	胡萝卜苷 (alexandrin_qt)	36.91	0.75
RS21	人参皂苷 Rg ₅ (ginsenoside Rg ₅ _qt)	39.56	0.79
RS22	富马碱 (fumarine)	59.26	0.83
FL1	16 α -羟基松苓新酸 (16 α -hydroxydehydrotrametenolic acid)	30.93	0.81
FL2	氢化松苓酸 (trametenolic acid)	38.71	0.8
FL3	去氢茯苓酸 (dehydropachymic acid)	35.11	0.81
FL4	啤酒甾醇 (cerevisterol)	37.96	0.77
FL5	去氢土莫酸 (dehydrotumulosic acid)	31.07	0.82
FL6	星鱼甾醇 (ergosta-7,22E-dien-3 β -ol)	43.51	0.72
FL7	过氧化麦角甾醇 (ergosterol peroxide)	40.36	0.81
FL8	猪苓酸 C (polyporenic acid C)	38.26	0.82
FL9	齿孔酸 (eburicoic acid)	38.70	0.81
FL10	茯苓酸 (pachymic acid)	33.63	0.81

表 1 (续)

编号	成分	OB/%	DL
FL11	茯苓新酸 A (poricoic acid A)	30.61	0.76
FL12	茯苓新酸 B (poricoic acid B)	30.52	0.75
FL13	茯苓新酸 C (poricoic acid C)	38.15	0.75
FL14	常春藤皂苷元 (hederagenin)	36.91	0.75
FL15	去氢齿孔酸 (dehydroeburicoic acid)	44.17	0.83
SCP1	8-异戊烯基山柰酚 (8-isopentenyl-kaempferol)	38.04	0.39
SCP2	环阿屯醇 (cycloartenol)	38.69	0.78
SCP3	桉脂素 (eudesmin)	52.35	0.62
YZ1	远志咕吨酮 I (onjixanthone I)	High	5 个 YES
YZ2	1,6-二羟基-3,7-二甲氧基咕吨酮 (1,6-dihydroxy-3,7-dimethoxyxanthone)	High	5 个 YES
YZ3	1,7-二羟基-3-甲氧基咕吨酮 (1,7-dihydroxy-3-methoxy xanthone)	High	5 个 YES
YZ4	1,6-二羟基-3,5,7-三甲氧基咕吨酮 (1,6-dihydroxy-3,5,7-trimethoxyxanthone)	High	5 个 YES
YZ5	1-羟基-3,7-二甲氧基咕吨酮 (1-hydroxy-3,7-dimethoxyxanthone)	High	5 个 YES
YZ6	6-羟基-1,2,3,7-四甲氧基咕吨酮 (6-hydroxy-1,2,3,7-tetramethoxyxanthone)	High	5 个 YES
YZ7	1-羟基-3,6,7-三甲氧基咕吨酮 (1-hydroxy-3,6,7-trimethoxy xanthone)	High	5 个 YES
YZ8	1,2,3,6,7-五甲氧基咕吨酮 (1,2,3,6,7-pentamethoxyxanthone)	High	5 个 YES
YZ9	远志醇 (polygalitol)	High	5 个 YES
YZ10	远志糖苷 D (tenuifolioside D)	High	5 个 YES
YZ11	3,4,5-三甲氧基肉桂酸 (3,4,5-trimethoxy cinnamic acid)	High	5 个 YES

2.3 开心散-认知障碍-抑郁症靶点 PPI 网络构建

取开心散 288 个靶点与认知障碍 2 566 个靶点、抑郁症 2 982 个靶点的交集，获得 115 个共同靶点，绘制 Venn 图 (图 1)；将靶点上传至 STRING 平台，获得开心散 PPI 网络信息，用 CytoNCA 计算各靶点的介度中心性 (BC)、接近中心性 CC) 和度值 (Degree) 等拓扑学参数，经筛选获得核心靶点 11 个，于 Cytoscape 3.10.1 中绘制网络图 (图 2)，并以表格形式展示核心靶点的拓扑学参数 (表 2)。

2.4 开心散-认知障碍-抑郁症功能与通路富集分析

开心散治疗认知障碍、抑郁症的 GO 富集分析结果显示：BP 得到 1 347 个条目，CC 得到 88 个条目，MF 有 180 个条目 (图 3)。在 BP 分析中，主要涉及细胞对含氮化合物的反应、血液循环、循环系统

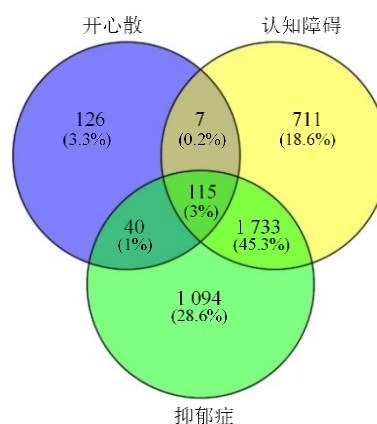


图 1 开心散-认知障碍-抑郁症相关靶点 Venn 图

Fig. 1 Venn diagram of Kaixin Powder-cognitive impairment-depression related targets

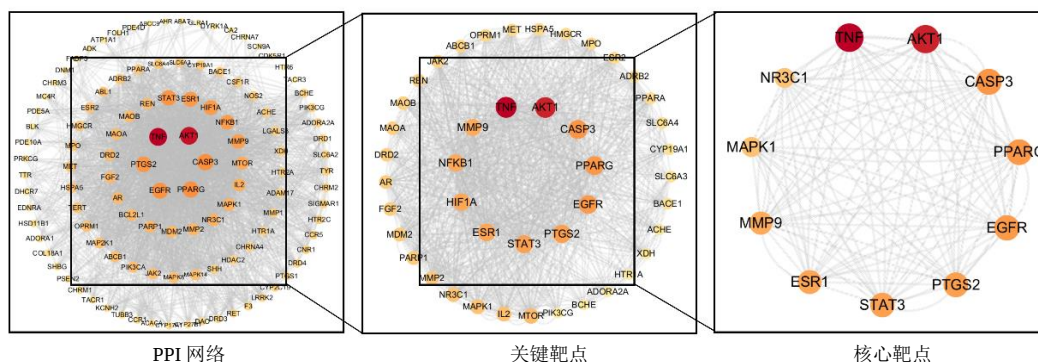


图 2 开心散-认知障碍-抑郁症共同靶点、关键靶点及核心靶点 PPI 网络

Fig. 2 PPI network of Kaixin Powder-cognitive impairment-depression common targets, key targets, and core targets

表 2 PPI 网络中核心靶点的拓扑学参数

Table 2 Topological parameters of core targets in PPI networks

核心靶点	BC	CC	Degree
TNF	1 127.529 681	0.699 386 503	134
AKT1	811.752 617 4	0.686 746 988	132
CASP3	502.634 376 2	0.655 172 414	116
PPARG	716.661 680 3	0.640 449 438	114
EGFR	557.320 077 1	0.644 067 797	112
PTGS2	428.628 034 3	0.633 333 333	108
STAT3	354.890 702 8	0.629 834 254	106
ESR1	493.175 559 1	0.626 373 626	102
MMP9	245.127 480 9	0.596 858 639	96
MAPK1	368.019 899 4	0.561 576 355	74
NR3C1	314.555 808 8	0.578 680 203	72

过程、突触信号传导、对氧水平的反应等；在 CC 分析中，主要涉及树突、树突树、突触后结构、轴突、神经元胞体等；在 MF 中，主要有神经递质受体活性、G 蛋白偶联胺类受体活性、蛋白激酶活性、核受体活性、配体调控转录因子活性、配体调控转录因子活性等参与。取前 20 条通路绘制 KEGG 气泡图（图 4）。从图中可看出开心散治疗认知障碍、抑郁症的常见的通路有：神经活性配体-受体相互作用、5-羟色胺（5-HT）能突触、Calcium 信号通路、环磷酸腺苷（cAMP）信号通路、表皮生长因子受体（EGFR）信号通路、磷脂酰肌醇 3-激酶-蛋白激酶 B（PI3K-Akt）信号通路等。

2.5 开心散治疗认知障碍-抑郁症的药物-成分-靶点-通路-疾病网络

将中药、活性成分、115 个交集靶点和富集程

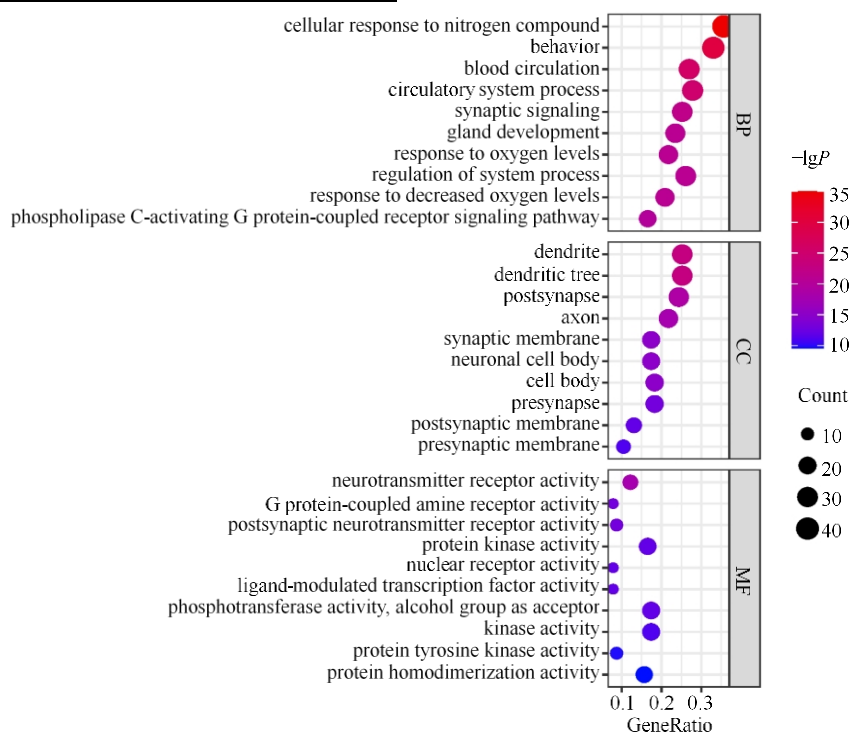


图 3 开心散治疗认知障碍、抑郁症靶标的 GO 富集分析

Fig. 3 GO enrichment analysis of Kaixin Powder targets for treating cognitive impairment and depression

度显著的前 20 条信号通路导入 Cytoscape 3.10.1 中，并构建药物-成分-靶点-通路-疾病网络，见图 5。该网络有 248 个结点，1 059 条边，由图可知开心散通过多组分、多靶点、多通路发挥对认知障碍、抑郁症异病同治的疗效。

2.6 分子对接结果

选取 11 个核心靶点与药物-成分-靶点-通路-疾病网络中 Degree 值排名居前 6 位的活性成分进行

分子对接（表 3）。其中，茯苓酸与前列腺素内过氧化物合酶 2（PTGS2）的残基 ASN-375、EU-224GLY-225、HIS-226 有氢键结合，结合能为 $-44.3 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ，猪苓酸 C 与过氧化物酶体增殖物激活受体 γ （PPARG）的残基 ARG-288、GLN-286 有氢键结合，结合能为 $-40.7 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ，山柰酚与基质金属蛋白酶-9（MMP9）的残基 PRO-415 有氢键结合，结合能为 $-39.9 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ，人参皂苷 Rh₄ 与 MMP9

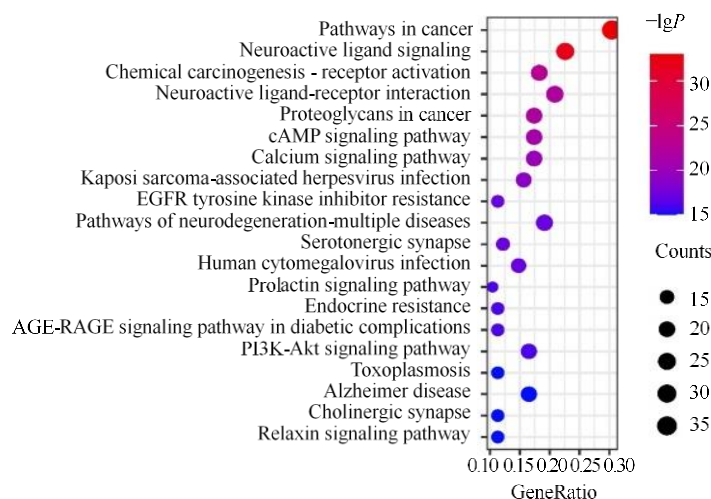


图 4 开心散治疗认知障碍、抑郁症靶标的 KEGG 富集分析

Fig. 4 KEGG enrichment analysis of Kaixin Powder targets for treating cognitive impairment and depression

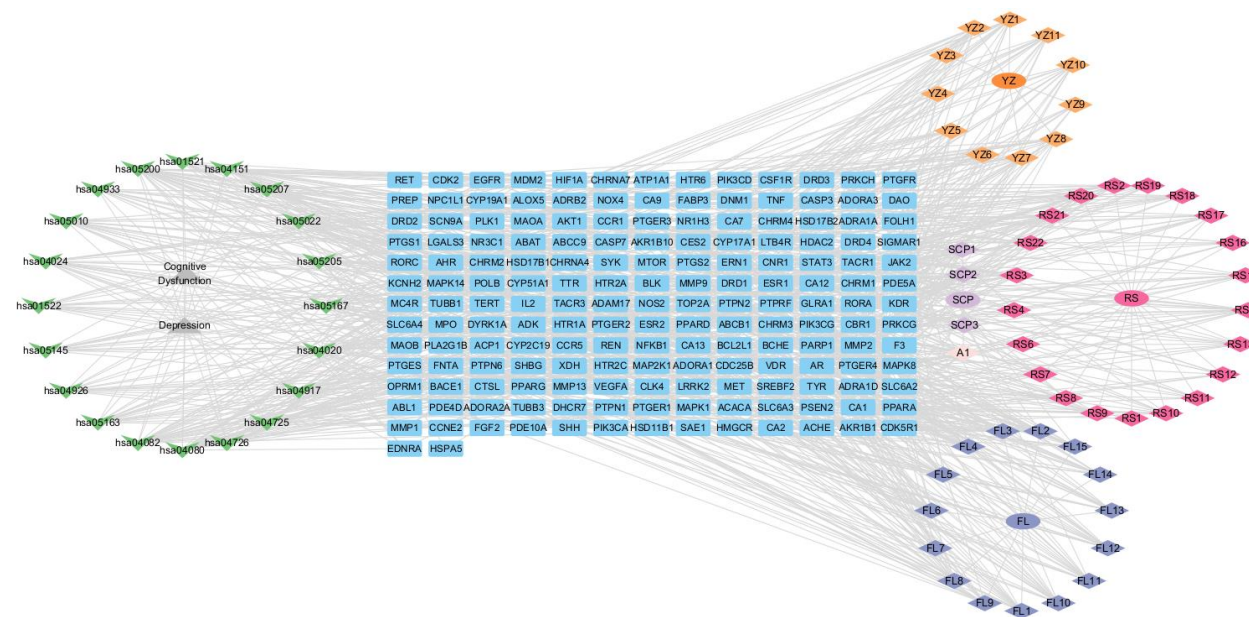


图 5 开心散治疗认知障碍-抑郁症的药物-成分-靶点-通路-疾病网络

Fig. 5 Drug-ingredient-target-pathway-disease network of Kaixin Powder in treating cognitive impairment-depression

表 3 药物-成分-靶点-通路-疾病网络中主要活性成分的拓扑学参数

Table 3 Topological parameters of major active ingredients in drug-ingredient-target-pathway-disease network

活性成分	BC	CC	Degree
A1	2 603.040 228	0.334 235 453	20
RS14	1 090.900 447	0.362 701 909	16
FL8	1 206.177 690	0.340 689 655	16
FL10	1 206.177 690	0.340 689 655	16
YZ8	1 702.659 682	0.338 820 302	16
YZ2	1 577.503 406	0.336 971 351	16

的残基 HIS-401、HIS-405 有氢键结合, 结合能为 $-38.5 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, 其绝对值位于前 4 位, 因此将其对接结果通过 Pymol 软件进行可视化, 并将所有对接结果通过 GraphPad Prism 绘制热图。见图 6、7。

2.7 分子动力学模拟结果

为评估开心散核心成分与关键靶点结合的动态稳定性, 基于“心主神明”理论框架, 选取开心散中补益心气的君药人参的特征性成分人参皂苷 Rh₄ 及其结合活性较高的靶点 MMP9, 进行 100 ns 分子动力学模拟。RMSD 分析显示 (图 8-A), 复合物

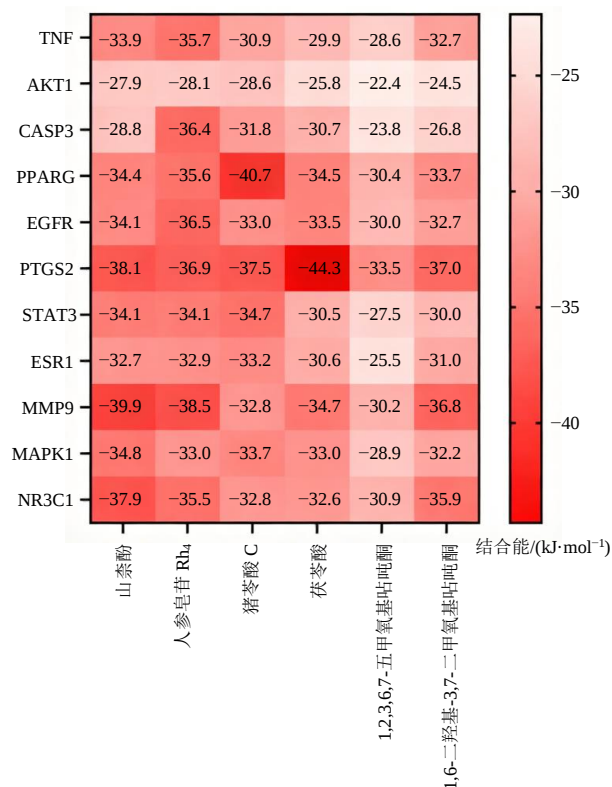


图 6 化合物与核心靶点分子对接结合能热图

Fig. 6 Heat map of molecular docking binding energies between compounds and core targets

在 2.5 ns 后达到平衡, RMSD 稳定于 0.5~1.6 nm; Rg 分析表明 (图 8-B), 蛋白折叠紧凑 (1.6~2.2 nm)。RMSF 分析显示 (图 8-C), 核心区域波动小 (<0.2 nm), loop 区波动较大 (0.6~0.8 nm); B-factor 分布 (图 8-D) 与 RMSF 一致。氢键分析显示 (图 8-E), Rh₄ 与 MMP9 形成 1~3 个稳定氢键; SASA 分析表明 (图 8-F), 疏水暴露面积稳定 (160~190 nm²)。PCA 散点图 (图 8-G) 显示构象收敛于低能区域; 吉布斯自由能景观 (图 8-H) 呈现单一能量漏斗, 表明 Rh₄ 将 MMP9 稳定在特定低能构象。综上所述, Rh₄ 与 MMP9 结合稳定、模式清晰, 为开心散“益心气、祛痰浊、清神府”的分子机制提供了动态结构证据。

3 构建“心主神明”理论下的开心散作用机制模型

基于前述网络药理学结果, 构建了以“心-脑-神”轴为核心、贯穿“气-血-神”3 个层次的作用模型。中医理论认为, 心主血脉, 为血液运行之动力; 心藏神, 为精神活动之主宰。两者相辅相成: 心血充盈、脉道通利, 则神有所舍; 心神清明, 则能调节血脉运行。若心气不足, 则运血无力, 可致血行涩滞成瘀、津液不化生痰, 痰瘀互结上扰清窍, 最终导致神机失用。本研究揭示, 开心散正是通过“益

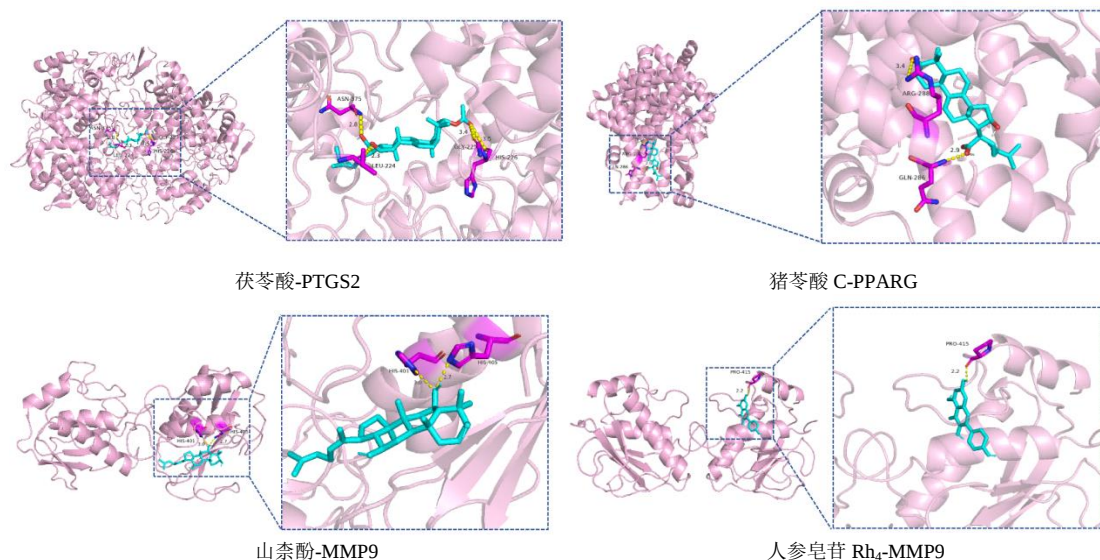


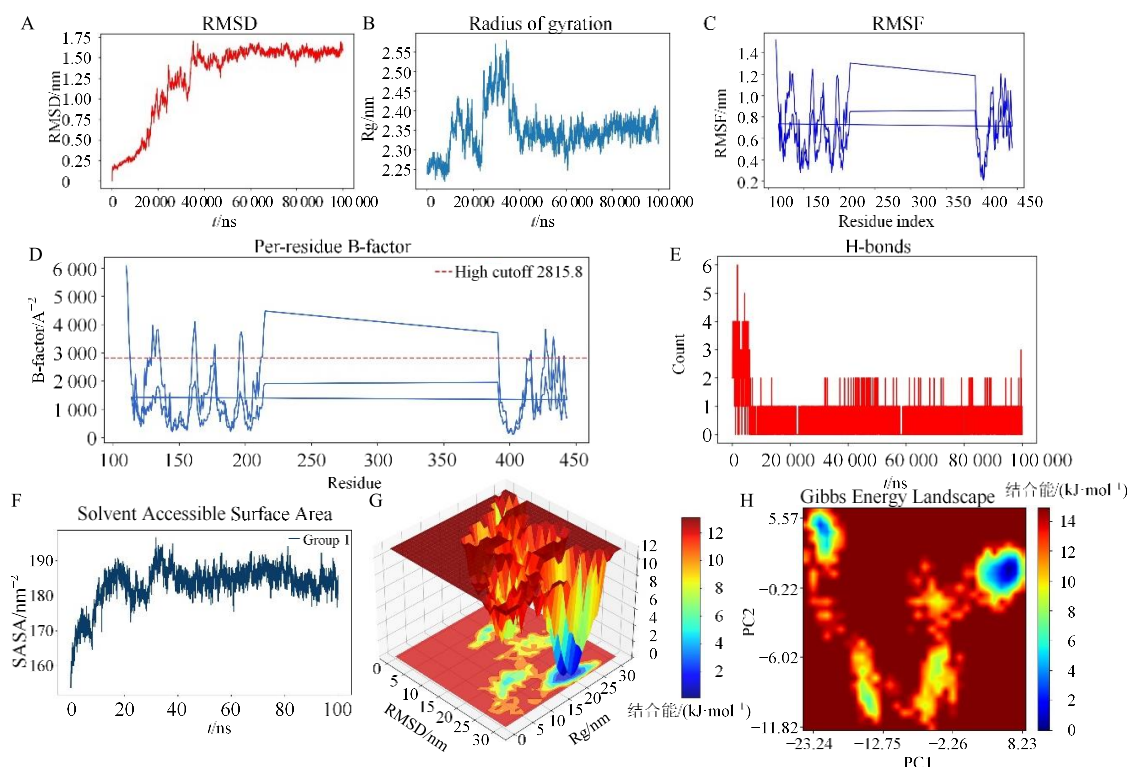
图 7 分子对接部分示意图

Fig. 7 Partial schematic diagram of molecular docking

心气以养脑窍”“祛痰瘀以清神府”“调气血以安神”等维度, 系统调节这一病理链条。以下结合 GO 和 KEGG 富集分析及分子对接结果, 对每个维度的分子机制进行深入阐释。

3.1 益心气、养脑窍: 改善能量与血液供应

3.1.1 关键通路和中医理论的关联 本研究的 KEGG 富集分析显示, 开心散核心靶点显著富集于 cAMP、PI3K-Akt 及 EGFR 等信号通路。这些通路



A-RMSD 曲线; B-Rg 曲线; C-RMSF 分布; D-B-factor; E-氢键数目; F-SASA 曲线; G-PCA 散点图; H-吉布斯自由能景观。
A-RMSD curve; B-Rg curve; C-RMSF distribution; D-B-factor distribution; E-number of hydrogen bonds; F-SASA curve; G-PCA scatter plot; H-Gibbs free energy landscape.

图 8 人参皂苷 Rh4-MMP9 复合物 100 ns 分子动力学模拟结果
Fig. 8 Results of 100 ns molecular dynamics simulation of ginsenoside Rh4-MMP9 complex

在心肌收缩、血管生成、能量代谢及细胞存活中发挥核心作用。

cAMP 是 G 蛋白偶联受体下游的核心“第二信使”。在心肌细胞中, cAMP 通过激活蛋白激酶 A (PKA), 使 L 型钙通道磷酸化而开放, 促进钙内流, 增强心肌收缩力(正性肌力作用); 同时促进肌浆网钙释放, 提高心输出量^[27]。此外, cAMP 可激活 PKA 下游的 CREB, 促进线粒体生物合成和糖原分解, 提升全身能量代谢水平^[28]。本研究 GO 分析中“循环系统过程”“对氧水平的反应”等生物过程的富集, 与 cAMP 调控的心输出量和组织氧供密切相关。从“心主血脉”角度看, cAMP 通路正是“心气”推动血液运行的分子基础—心气足则泵血有力, 脑得所养。

EGFR 激活后通过 PI3K-Akt 信号轴, 可抑制心肌细胞凋亡、促进血管内皮细胞存活与新生, 维持血管结构完整性^[29]。本研究中, 核心靶点 EGFR、AKT1 均处于 PPI 网络的关键节点, 且分子对接证

实茯苓酸、猪苓酸 C 等成分与 PTGS2、PPARG 等靶点具有高亲和力。这些结果提示开心散中的三萜类成分(如茯苓酸、齿孔酸)可能通过激活 EGFR/PI3K-Akt 通路, 增强心肌收缩力、改善冠脉血流, 从而实现“益心气”之效。

3.1.2 从“心-脑轴”角度观察脑灌注的改善 脑组织仅占体质量 2%, 却接受约 15% 的心输出量。心输出量下降导致的慢性脑低灌注已被证实为认知障碍和抑郁症的共同病理基础。本研究发现, 开心散成分显著富集于“血管平滑肌收缩”及“缺氧诱导因子-1 (HIF-1) 信号通路”(后者在补充通路中显著)。HIF-1 α 可响应缺氧并诱导促红细胞生成素、血管内皮生长因子表达, 促进侧支循环建立^[30]。因此, 开心散通过“益心气”增强心脏泵血功能, 同时通过调节血管舒缩改善脑血流, 为“养脑窍”提供充足的能量与氧气供应。

3.1.3 分子对接与动力学模拟的佐证 分子对接显示, 人参皂苷 Rh4 与 MMP9 结合能为 $-38.5 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$,

且 100 ns 分子动力学模拟证实该复合物稳定。MMP9 是降解细胞外基质、破坏血脑屏障的关键酶^[31], 开心散通过抑制 MMP9 活性, 可维护血脑屏障完整性, 间接保障脑组织的能量微环境稳定。这从另一侧面支持了“养脑窍”的机制。

3.2 祛痰浊、清神府: 抗炎与抗氧化应激

3.2.1 关键通路和中医“痰浊”的现代对应 KEGG 富集分析中, 核心靶点显著富集于肿瘤坏死因子 (TNF) 信号通路、核因子- κ B (NF- κ B) 信号通路及白细胞介素 (IL)-17 信号通路。这些通路是神经炎症的核心调控网络。中医“痰浊蒙窍”的病理性产物, 在现代医学中可对应为慢性神经炎症、氧化应激损伤及小胶质细胞过度活化^[32]。

PTGS2 是本研究的核心靶点之一, 分子对接证实茯苓酸与 PTGS2 形成稳定氢键 (结合能 $-44.3 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$)。PTGS2 催化花生四烯酸生成前列腺素, 其过度表达可诱导炎症介质释放, 损伤神经元突触可塑性^[33]。开心散通过抑制 PTGS2 活性, 减少前列腺素合成, 从而缓解神经炎症。

NF- κ B 是调控促炎细胞因子 (TNF- α 、IL-1 β 、IL-6) 转录的主转录因子^[34], 信号转导和转录激活因子 3 (STAT3) 则参与胶质细胞活化^[35]。本研究, TNF、STAT3 均处于 PPI 网络的核心 (Degree 值分别为 134 和 106), 且分子对接显示猪苓酸 C 与 PPARG (核受体, 可负调控 NF- κ B) 结合良好。提示开心散可能通过激活 PPARG, 抑制 NF- κ B 核转位, 从而降低炎症因子释放。

如前所述, MMP9 可降解紧密连接蛋白, 破坏血脑屏障, 使外周炎症因子进入中枢。人参皂苷 Rh₄ 抑制 MMP9 的分子动力学模拟结果为“清神府”提供了直接的结构证据。

3.2.2 抗氧化应激的协同作用 GO 分析中“对氧水平的响应”“对儿茶酚胺的响应”等条目显著富集。茯苓中的三萜类成分 (齿孔酸、过氧化麦角甾醇) 已被证明具有清除自由基、提升超氧化物歧化酶活性的作用^[36]。结合分子对接中这些成分与 NF- κ B、PTGS2 的高亲和力, 可以认为开心散通过“祛痰浊”(即抗炎+抗氧化) 双重机制, 清除病理产物, 恢复“神府”的清静环境。

3.3 调气血、安神明: 调节神经递质与突触可塑性

3.3.1 关键通路和神经递质系统 KEGG 富集分析显示, 最显著富集的通路包括 5-HT 能突触、钙信号通路、神经活性配体-受体相互作用。这些通路直

接关联情绪调节、学习记忆和突触可塑性。

5-HT 是抑郁症“单胺假说”的核心神经递质。本研究中, 5-羟色胺受体 2A (HTR2A)、5-羟色胺受体 1A (HTR1A) 等 5-HT 受体亚型出现在预测靶点中, 且 GO 分析中“G 蛋白偶联胺类受体活性”“神经递质受体活性”显著富集。分子对接表明, 远志中的咕吨酮类化合物 (如 YZ1~YZ8) 与 5-HT 受体具有潜在结合能力。开心散通过调节 5-HT 的合成、释放及再摄取, 可改善抑郁情绪和认知灵活性。

钙离子是突触可塑性的关键第二信使。长时程增强 (LTP) 的诱导需要突触后钙内流激活 CaMKII。阿尔茨海默病早期即出现钙稳态失调^[37]。本研究核心靶点中, 钙调蛋白 1 (CALM1)、钙/钙调素依赖蛋白激酶 2A (CAMK2A) 等钙信号相关蛋白的富集, 提示开心散可通过稳定钙稳态, 保护突触结构和功能。GO 分析中“突触后结构”“轴突”“树突”等细胞组分的富集, 进一步印证了对突触可塑性的调节作用。

神经活性配体-受体相互作用等通路涵盖多巴胺、去甲肾上腺素、乙酰胆碱等多种神经递质系统。开心散中的人参皂苷、远志寡糖酯等成分可能通过多靶点调节这些递质系统, 实现“安神定志”的综合效果。

3.3.2 分子对接对“神明”的支撑 分子对接显示, 山柰酚与 MMP9、人参皂苷 Rh₄ 与 MMP9 均具有良好结合。虽然 MMP9 主要与血脑屏障相关, 但其异常活化也会影响突触重塑。此外, 猪苓酸 C 与 PPARG 的结合也可能通过调节脑内胰岛素敏感性, 间接改善认知功能^[38]。

3.4 开心散异病同治的内在机制: “心-脑-神”轴协同调节

综合以上 3 个维度, 构建开心散基于“心主神明”理论的综合作用模型 (图 8)。该模型揭示, 开心散对认知障碍与抑郁症的“异病同治”, 并非单一靶点的直接作用, 而是通过多成分、多靶点、多通路对“心-脑-神”轴进行分层、协同的系统调控。

“心气不足”是两种疾病共同的始动因素。心气亏虚导致心输出量下降 (脑低灌注)、能量代谢障碍 (cAMP/PI3K-Akt 通路下调), 同时气虚推动无力, 痰瘀内生 (神经炎症、氧化应激)。开心散中的人参、茯苓等益气健脾药, 通过激活 EGFR/PI3K-Akt/cAMP 通路, 增强心肌收缩力、改善冠脉及脑血流, 实现“益心气、养脑窍”; 石菖蒲、茯苓、远

志等化痰开窍药,通过抑制 PTGS2/NF- κ B/MMP9 通路,减轻神经炎症、保护血脑屏障,实现“祛痰浊、清神府”。在上述能量供应改善和微环境净化的基础上,开心散进一步调节 5-HT 能突触、钙信号通路,恢复神经递质平衡与突触可塑性,最终实现“调气血、安神明”,缓解抑郁情绪和认知障碍。

3 个维度之间并非孤立,而是呈现递进与反馈的关系:益心气为祛痰浊提供动力(气行则痰消),祛痰浊为调气血创造环境(清窍利则神机复),调气血反过来又可促进心气的恢复(气血互生)。这一模型成功地将网络药理学的碎片化发现整合于“心主神明”的理论框架之内,为开心散“异病同治”认知障碍与抑郁症提供了系统性的现代生物学诠释。

4 结论

在脑科学快速发展的今天,深入探索大脑高级中枢在神经活动中的作用固然重要,但不应忽视或否定“心主神明”理论在神志病治疗中的指导价值。国医大师邓铁涛指出^[39]“心主神明理论的理法方药完备”,其以温胆汤加味异病同治冠心病、失眠疗效确切,堪称该理论指导神志病治疗的典范。由此可见,“心主神明”理论在中医学体系中具有独特且实用的价值。

本研究基于网络药理学、分子对接及分子动力学模拟,揭示了开心散通过多组分、多靶点、多通路协同作用治疗认知障碍与抑郁症的“异病同治”机制,并初步构建了基于“心主神明”理论的作用模型,为该经典理论提供了现代药理学诠释。然而,本研究结果主要源于数据挖掘与计算模拟,尚未通过体内实验加以验证,亦未考察量效关系的影响。因此,后续研究需通过动物实验等实证研究验证上述网络预测结果,并系统探讨开心散的量效关系及其对“心-脑-神”轴调控的动态过程,以推动该方剂的精准化与现代化应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 李晓童,赵雷勇,彭伟,等. 中西医治疗轻度认知障碍与抑郁共病研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(6): 871-876.
Li X T, Zhao L Y, Peng W, et al. Advances in the treatment of comorbidity of mild cognitive impairment and depression with Chinese and western medicine [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2023, 32(6): 871-876.
[2] Morozova A, Zorkina Y, Abramova O, et al. Neurobiological highlights of cognitive impairment in

psychiatric disorders [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(3): 1217.
[3] 温朝怡,肖强,刘剑,等. 从异病同治理论探讨抑郁症与认知功能障碍的共病机制及中医药多靶点干预研究进展 [J]. 中草药, 2026, 57(1): 332-344.
Wen Z Y, Xiao Q, Liu J, et al. Research progress on comorbidity mechanism of depression and cognitive impairment and multi-target intervention of traditional Chinese medicine from perspective of theory of same treatment for different diseases [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2026, 57(1): 332-344.
[4] Chithiramohan T, Parekh J N, Kronenberg G, et al. Investigating the association between depression and cerebral haemodynamics-A systematic review and Meta-analysis [J]. J Affect Disord, 2022, 299: 144-158.
[5] Li M, Zhang J P, Hu Y, et al. Cognitive impairment in patients with heart failure: Physiopathology, clinical implications, and therapeutic considerations [J]. J Cardiol, 2025, 85(6): 465-472.
[6] Yang M X, Sun D, Wang Y, et al. Cognitive impairment in heart failure: Landscape, challenges, and future directions [J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 8: 831734.
[7] Sbolli M, Fiuzat M, Cani D, et al. Depression and heart failure: The lonely comorbidity [J]. Eur J Heart Fail, 2020, 22(11): 2007-2017.
[8] Van Assche E, Schiweck C. Resting state heart rate variability in depression: An introductory narrative review of cross-sectional and longitudinal evidence [J]. J Pers Med, 2026, 16(2): 87.
[9] Panda P, Verma H K, Lakkakula S, et al. Biomarkers of oxidative stress tethered to cardiovascular diseases [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 9154295.
[10] 薛冬磊,金珏,邹纯朴,等. 经典名方开心散关键信息考证与古今应用研究 [J]. 上海中医药大学学报, 2025, 39(2): 75-81.
Xue D L, Jin J, Zou C P, et al. Textual research on key information of classic famous formula Kaixin Powder and its application in ancient and modern times [J]. Acad J Shanghai Univ Tradit Chin Med, 2025, 39(2): 75-81.
[11] 孙逸龙,宋研博,徐方飏,等. 基于“心气虚则悲”分期论治卒中后抑郁 [J]. 北京中医药大学学报, 2024, 47(12): 1646-1654.
Sun Y L, Song Y B, Xu F B, et al. Staged treatment of post-stroke depression based on “deficiency of heart qi leading to sadness” [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2024, 47(12): 1646-1654.
[12] 殷俊梅,王偲,丁侃,等. 古代经典名方开心散及其类方组方理论探析 [J]. 中国医药导报, 2023, 20(33): 134-137.

- Yin J M, Wang S, Ding K, et al. Discussion on prescription theory of ancient classical prescription of Kaixin Powder and its related prescriptions [J]. China Med Her, 2023, 20(33): 134-137.
- [13] 易腾达, 李玉丽, 谭志强, 等. 经典名方开心散功能主治衍变与剂量的关联考证 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(7): 24-33.
- Yi T D, Li Y L, Tan Z Q, et al. Relation textual research between effect variation and dosage of famous classical formula Kaixinsan [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2021, 27(7): 24-33.
- [14] 吴迎朝, 吴芑, 田欢, 等. 全转录组学关联分析研究开心散缓解乳腺癌化疗性认知障碍的作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(17): 4711-4722.
- Wu Y Z, Wu P, Tian H, et al. Mechanism of Kaixin Powder in alleviating breast cancer chemotherapy-induced cognitive impairment by transcriptome association analysis [J]. China J Chin Mater Med, 2024, 49(17): 4711-4722.
- [15] 何晓明, 王晓彤, 闵冬雨, 等. 探讨开心散改善阿尔茨海默病的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(1): 20-29.
- He X M, Wang X T, Min D Y, et al. Mechanism of action of Kaixinsan in ameliorating Alzheimer's disease [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2025, 31(1): 20-29.
- [16] Zhao W D, Ji C, Zheng J, et al. Effects of Xiaoyao San on exercise capacity and liver mitochondrial metabolomics in rat depression model [J]. Chin Herb Med, 2024, 16(1): 132-142.
- [17] 陈礼琴, 徐彤彤, 吕祥威, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨蔓荆子防治急性心肌梗死的作用机制 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(21): 3863-3874.
- Chen L Q, Xu T T, Lü X W, et al. Exploring the mechanism of *Vitidis Fructus* in the prevention and treatment of acute myocardial infarction through network pharmacology and molecular docking [J]. Chin J Integr Med Cardio/cerebrovascular Dis, 2023, 21(21): 3863-3874.
- [18] 陶晓倩, 柯志鹏, 张新庄, 等. 基于网络药理学和分子对接技术的金振口服液干预新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 的作用机制研究 [J]. 中草药, 2020, 51(9): 2326-2333.
- Tao X Q, Ke Z P, Zhang X Z, et al. Investigate mechanism of Jinzhen Oral Liquid for prevention COVID-19 based on network pharmacology and molecular docking technology [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(9): 2326-2333.
- [19] 李丽梅, 于虹敏, 黄美霞, 等. 基于网络药理学与实验验证探讨连翘苷治疗脓毒症的作用及机制 [J]. 中药药理与临床, 2024, 40(9): 64-70.
- Li L M, Yu H M, Huang M X, et al. Effect and mechanism of phillyrin in the treatment of sepsis based on network pharmacology and experimental validation [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2024, 40(9): 64-70.
- [20] 张沛沛, 崔名杨, 郑永哲, 等. 基于动物实验结合网络药理学及分子对接技术探讨麦冬止咳化痰作用及机制 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(11): 3151-3163.
- Zhang P P, Cui M Y, Zheng Y Z, et al. Antitussive and expectorant effect of *Ophiopogon japonicus* based on network pharmacology and molecular docking [J]. Drug Eval Res, 2025, 48(11): 3151-3163.
- [21] 侯磊, 李晓宇, 黄娜娜, 等. 四逆散干预焦虑症作用机制的网络药理学分析 [J]. 中草药, 2019, 50(21): 5154-5161.
- Hou L, Li X Y, Huang N N, et al. Internet pharmacology analysis of mechanism of Sini Powder in intervening anxiety disorder [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(21): 5154-5161.
- [22] 衡元元, 谭梅娥, 舒合拉·朱马别克, 等. 基于网络药理学和实验验证探讨香青兰改善慢性肾脏疾病的作用机制 [J]. 中草药, 2025, 56(11): 3947-3958.
- Heng Y Y, Tan M E, Zhumabieke S, et al. Mechanism of *Dracocephalum moldavica* in improving chronic kidney disease in rats based on network pharmacology and experimental verification [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(11): 3947-3958.
- [23] 单萍, 姚汉云, 王莉, 等. 基于网络药理学和分子对接的苏合香丸治疗缺血性卒中的机制探究 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(7): 1294-1311.
- Shan P, Yao H Y, Wang L, et al. Mechanism of Suhexiang Pill in treatment of ischemic stroke based on network pharmacology and molecular docking [J]. Drug Eval Res, 2022, 45(7): 1294-1311.
- [24] 秦冰冰, 李娜, 李静, 等. 胰腺腺癌预后基因 IFI27 的生物信息学分析和实验验证及中药治疗预测 [J]. 中草药, 2026, 57(6): 2198-2215.
- Qin B B, Li N, Li J, et al. Bioinformatics analysis and experimental validation of prognostic gene IFI27 in pancreatic adenocarcinoma with prediction of traditional Chinese medicine treatment [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2026, 57(6): 2198-2215.
- [25] 张赤道, 吴文俊, 邢作英, 等. 基于网络药理学和生物信息学探讨生脉饮 (党参方) 治疗慢性心力衰竭的作用机制 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2024, 22(8): 1345-1353.
- Zhang C D, Wu W J, Xing Z Y, et al. The mechanism of Shengmai Decoction (Dangshen formula) for treating

- chronic heart failure based on network pharmacology and bioinformatics [J]. Chin J Integr Med Cardio/cerebrovascular Dis, 2024, 22(8): 1345-1353.
- [26] 王琦, 王燕, 王光忠, 等. 麸炒苍术醇提物通过代谢调节缓解胆管结扎诱导小鼠肝纤维化作用 [J]. 中草药, 2026, 57(5): 1742-1758.
- Wang Q, Wang Y, Wang G Z, et al. Ethanol extract of bran-fried *Atractylodis Rhizoma* alleviates bile duct ligation-induced liver fibrosis in mice through metabolic regulation [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2026, 57(5): 1742-1758.
- [27] 曾子修, 申伟, 魏亮亮, 等. 基于网络药理学探讨健脾益肾化浊方治疗卒中后认知障碍的作用机制 [J]. 世界中医药, 2021, 16(23): 3454-3460, 3466.
- Zeng Z X, Shen W, Wei J J, et al. Mechanism of Jianpi Yishen Huazhuo formula in treatment of post stroke cognitive impairment based on network pharmacology [J]. World Chin Med, 2021, 16(23): 3454-3460, 3466.
- [28] Bouchez C, Devin A. Mitochondrial biogenesis and mitochondrial reactive oxygen species (ROS): A complex relationship regulated by the cAMP/PKA signaling pathway [J]. Cells, 2019, 8(4): 287.
- [29] Zhang Y P, Wang D, Zhao Z, et al. Nephronectin promotes cardiac repair post myocardial infarction via activating EGFR/JAK2/STAT3 pathway [J]. Int J Med Sci, 2022, 19(5): 878-892.
- [30] Springer M, Burakgazi Z A, Domukhovska A, et al. HIF-1 α -mediated disruption of cellular junctions: The impact of hypoxia on the tumor microenvironment and invasion [J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(11): 5101.
- [31] 郑晓宇, 宋文婷, 张业昊, 等. 三细胞体外血脑屏障模型的构建及氧糖剥夺再灌注损伤对其的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2026, 37(1): 148-156.
- Zheng X Y, Song W T, Zhang Y H, et al. Construction of a three-cell *in vitro* blood-brain barrier model and its effect under oxygen-glucose deprivation [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2026, 37(1): 148-156.
- [32] 杨杰, 王平, 王广, 等. 基于“线粒体-氧化应激”损伤机制从“痰”论治血管性痴呆 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2024, 30(2): 199-203.
- Yang J, Wang P, Wang G, et al. Treatment of vascular dementia from the perspective of “phlegm” based on the damage mechanism of “mitochondrial-oxidative stress” [J]. J Basic Chin Med, 2024, 30(2): 199-203.
- [33] 王伸盛, 张新中, 张岱男, 等. 基于网络药理学、分子对接技术及实验验证探讨新橙皮苷治疗创伤性脑损伤作用机制 [J]. 现代药物与临床, 2024, 39(4): 857-866.
- Wang S S, Zhang X Z, Zhang D N, et al. Mechanism of neohesperidin in treatment of traumatic brain injury based on network pharmacology, molecular docking technique and animal experiments [J]. Drugs Clin, 2024, 39(4): 857-866.
- [34] 郑星星, 任鸿权, 张耀国, 等. Galectin-3 抑制剂 TD139 对小鼠术后认知功能障碍及海马神经炎症和氧化应激的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2026, 26(4): 481-491.
- Zheng X X, Ren H Q, Zhang Y G, et al. Effects of the Galectin-3 inhibitor TD139 on postoperative cognitive dysfunction, hippocampal neuroinflammation, and oxidative stress in mice [J]. Prog Mod Biomed, 2026, 26(4): 481-491.
- [35] 王小燕, 赵敏, 田丰, 等. 天麻钩藤饮通过调节 TNF- α /STAT3/ α 1ACT 信号通路抑制 A1 型星型胶质细胞激活减轻血管性痴呆模型大鼠神经元损伤作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2026, 32(7): 56-65.
- Wang X Y, Zhao M, Tian F, et al. Mechanisms of Tianma Goutengyin in alleviating neuronal injury in vascular dementia model rats by inhibiting A1 astrocyte activation via regulating TNF- α /STAT3/ α 1ACT signaling pathway [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2026, 32(7): 56-65.
- [36] 王悦, 田双双, 刘晓谦, 等. 茯苓多糖的提取、结构及药理作用研究进展 [J]. 世界中医药, 2021, 16(17): 2548-2555.
- Wang Y, Tian S S, Liu X Q, et al. Research progress on extraction, structures and pharmacological activities of *Poria cocos* polysaccharides [J]. World Chin Med, 2021, 16(17): 2548-2555.
- [37] 吴子怡, 王爽, 魏敏杰. 阿尔茨海默病中钙稳态失调与 CaMKII 表达间的关系 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(10): 2844-2846.
- Wu Z Y, Wang S, Wei M J. Relationship between calcium homeostasis disorder and CaMKII expression in Alzheimer's disease [J]. Chin J Gerontol, 2015, 35(10): 2844-2846.
- [38] Gold P W. The PPAR γ system in major depression: Pathophysiologic and therapeutic implications [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(17): 9248.
- [39] 邓铁涛. 心主神明论的科学性 [J]. 新中医, 2003, 35(3): 15-16.
- Deng T T. The scientific nature of the theory that the mind governs the gods [J]. New J Tradit Chin Med, 2003, 35(3): 15-16.

[责任编辑 齐静雯]