

基于多角度数据挖掘与整合探讨中医药治疗糖尿病脑病的核心方证规律及分子机制

蔡明^{1,2,3,4,5}, 熊梦琪^{1,2,3,4,5}, 夏文文⁶, 蔡静雯⁷, 潘莹^{1,2,3,4,5}, 郑格格^{1,2,3,4,5}, 韩岚^{2,3,4,5*}, 彭代银^{2,3,4,5*}

1. 安徽中医药大学第二附属医院 药学部, 安徽 合肥 230061
2. 安徽中医药大学药学院, 安徽 合肥 230012
3. 中药资源保护与开发研究所, 安徽 合肥 230012
4. 教育部省部共建安徽道地中药材品质提升协同创新中心, 安徽 合肥 230012
5. 现代中药安徽省重点实验室, 安徽 合肥 230012
6. 安徽省儿童医院 安徽省儿科医学研究所, 安徽 合肥 230051
7. 中国科学技术大学附属第一医院 (安徽省立医院) 药学部, 安徽 合肥 230001

摘要: 目的 挖掘中医药治疗糖尿病脑病 (diabetic encephalopathy, DE) 的核心方证规律及分子机制, 为其临床治疗与机制研究提供循证依据和理论支撑。方法 检索中外数据库有关中医药治疗 DE 的文献, 提取方剂并规范化处理, 利用古今医案云平台进行用药频次、属性及聚类分析, 以挖掘核心用药规律与核心方剂。进一步在数据库筛选核心方剂的活性成分及其作用靶点, 构建“药物-成分-靶点-疾病”网络, 进行蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI)、基因本体 (gene ontology, GO) 和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 富集分析。最后通过分子对接与分子动力学模拟验证核心成分与关键靶点的结合稳定性。结果 共纳入文献 190 篇, 方剂 112 首, 涉及中药 198 味。高频中药以地黄、黄芪、丹参、川芎为主; 药性多归肝、心、脾经, 四气主温, 五味主甘; 结合聚类分析结果, 筛选核心中药方剂桃红四物汤 (Tanhong Siwu Decoction, THSWD) 的药物活性成分 71 个, 与 DE 共有靶点 288 个; PPI 分析提示关键靶点为 ESR1、JUN、AKT1 等; GO 与 KEGG 分析显示 THSWD 可能通过调控细胞凋亡、炎症反应及肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K)-蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 等信号通路发挥作用。分子对接与动力学模拟进一步验证核心成分 β -谷甾醇、山柰酚、槲皮素等与关键靶点 ESR1、JUN、AKT1 能够稳定结合。结论 “养血活血+益气” 是中医药治疗 DE 的核心方证规律, THSWD 是该治则下的核心方剂, 其可能通过多成分、多靶点、多通路协同抑制神经炎症、减少神经元凋亡, 从而发挥治疗 DE 的作用。

关键词: 糖尿病脑病; 桃红四物汤; 方证规律; 分子机制; 数据挖掘; 活血益气; 雌激素受体 1; AP-1 转录因子亚基; 蛋白激酶 B1

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)24-9076-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.24.019

Exploring core formula-syndrome recognition and molecular mechanisms of traditional Chinese medicine in treatment of diabetic encephalopathy through multi-angle data mining and integration

CAI Ming^{1,2,3,4,5}, XIONG Mengqi^{1,2,3,4,5}, XIA Wenwen⁶, CAI Jingwen⁷, PAN Ying^{1,2,3,4,5}, ZHENG Gege^{1,2,3,4,5}, HAN Lan^{2,3,4,5}, PENG Daiyin^{2,3,4,5}

收稿日期: 2025-10-11

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82204805); 安徽省中药科技攻关项目 (202303a07020005); 国家中医药管理局高水平中医药重点学科中药资源学 (药用植物学) 建设项目 (zyzdxk-2023095); 安徽省高校科研计划团队项目 (2022AH010036); 安徽省高校自然科学研究重点项目 (2023AH050866); 安徽省高校优秀青年教师项目 (YQYB2024030); 安徽中医药大学第二附属医院“杏林英才”培育计划项目 (2023-0500-48-46)

作者简介: 蔡明, 副主任药师, 从事中药复方物质基础与中药药理学研究。E-mail: caiming@ahtcm.edu.cn

***通信作者:** 韩岚, 教授, 博士生导师, 从事中药心脑血管药理学研究。E-mail: hanlan56@ahtcm.edu.cn

彭代银, 教授, 博士生导师, 从事中药资源研究与开发、中药药理学研究。E-mail: pengdaiyin@163.com

1. Department of Pharmacy, Second Affiliated Hospital of Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230061, China
2. School of Pharmacy, Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230012, China
3. Institute of Chinese Medicine Resource Protection and Development, Hefei 230012, China
4. MOE-Anhui Joint Collaborative Innovation Center for Quality Improvement of Anhui Genuine Chinese Medicinal Materials, Hefei 230012, China
5. Anhui Key Laboratory of Modern Chinese Medicine, Hefei 230012, China
6. Anhui Provincial Children's Hospital, Anhui Provincial Institute of Pediatric Medicine, Hefei 230051, China
7. Department of Pharmacy, First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China (Anhui Provincial Hospital), Hefei 230001, China

Abstract: Objective To investigate the core formula patterns and molecular mechanisms underlying traditional Chinese medicine (TCM) treatment for diabetic encephalopathy (DE), providing evidence-based support and theoretical foundations for clinical management and mechanistic research. **Methods** Literature on TCM treatment for DE was retrieved from Chinese and international databases. Formulas were extracted and standardized, then analysed using the Ancient and Modern Medical Case Cloud Platform to assess medication frequency, attributes, and clustering patterns, thereby identifying core medication patterns and key formulas. Further screening within the database identified active constituents and their target for core formulas, constructing a "drug-constituent-target-disease" network. Protein-protein interaction (PPI), gene ontology (GO), and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) enrichment analyses were conducted. Finally, molecular docking and molecular dynamics simulations were used to validate the binding stability between core constituents and key targets. **Results** A total of 190 articles and 112 formulas involving 198 Chinese medicinal substances were included. High-frequency herbs predominantly comprised *Rehmannia glutinosa*, *Astragalus membranaceus*, *Salvia miltiorrhiza*, and *Ligusticum chuanxiong*; most herbs were attributed to the liver, heart, and spleen meridians, with predominant warming properties and sweet taste. Combining clustering results, 71 active components from the core formula Taohong Siwu Decoction (桃红四物汤, THSWD) were screened, sharing 288 common targets with DE. PPI analysis indicated key targets including ESR1, JUN, and AKT1. GO and KEGG pathway analyses suggested THSWD may exert effects by regulating apoptosis, inflammatory responses, and signaling pathways such as the TNF and PI3K-Akt. Molecular docking and kinetic simulations further validated stable binding of core components— β -sitosterol, kaempferol, quercetin, etc.—with key targets including ESR1, JUN, and AKT1. **Conclusion** The therapeutic principle of "nourishing and invigorating blood and tonifying qi" constitutes the core formula pattern for treating DE in TCM. THSWD serves as the core formula under this principle, potentially exerting its therapeutic effect on DE through multi-component, multi-target, and multi-pathway synergistic inhibition of neuroinflammation and reduction of neuronal apoptosis.

Key words: diabetic encephalopathy; Taohong Siwu Decoction; syndrome differentiation pattern; molecular mechanism; data mining; promoting blood circulation and replenishing qi; ESR1; JUN; AKT1

糖尿病脑病 (diabetic encephalopathy, DE) 是糖尿病常见的慢性并发症, 以认知功能障碍 (如记忆力减退、执行功能下降)、脑结构异常 (如脑萎缩、白质病变) 及神经电生理改变为主要病理特征^[1], 其发病机制与胰岛素抵抗、氧化应激、神经炎症、神经元凋亡及脑血流动力学异常密切相关^[2-3]。但目前尚无特异性治疗方案, 临床主要以控制血糖、改善循环及对症治疗为主, 长期疗效有限且难以逆转认知损伤。

中医药在防治糖尿病及其并发症方面积累了丰富的经验, 强调整体观念和辨证论治, 从中医理论看, DE 属“消渴”“健忘”“呆病”范畴, 其核心病机为“气血亏虚、瘀血阻络、脑失所养”, 糖尿病

日久耗伤气血, 气虚则推动无力, 血行不畅而成瘀, 瘀血阻滞脑络, 导致脑髓失养、神机失用^[4-5]。临床研究和实践表明, 中医药在改善 DE 患者认知功能、延缓疾病进展方面展现出良好潜力, 然而, 目前中医药治疗 DE 的处方用药规律尚缺乏系统梳理, 其发挥疗效的深层分子机制亦不够明确。

本研究采用多维研究框架, 通过检索和数据整合分析, 明确中医药治疗 DE 的核心用药规律及潜在核心方剂, 再通过系统预测其活性成分、作用靶点及涉及的通路, 构建“药物-成分-靶点-疾病”网络; 最后通过分子对接和分子动力学模拟, 验证核心成分与关键靶点的结合模式和稳定性, 层层深入揭示中医药治疗 DE 的方证规律及分子机制, 以期

为临床用药和后续实验研究提供循证依据和理论支撑。

1 资料与方法

1.1 文献收集与数据挖掘

1.1.1 文献检索策略 通过检索中国知网数据库 (CNKI)、万方医学网、维普数据库 (VIP)、中国生物医学文献数据库 (CBM) 以及 PubMed 数据库 (自建库起至 2025 年 6 月) 有关 DE 所有公开发表的文献, 并筛选其中有关中医药处方。在每个数据库采取高级检索的方式, 添加多个关键词检索文献。

中文检索词包括: “糖尿病脑病” “糖尿病认知功能障碍” “糖尿病脑损伤” “糖尿病脑卒中” “糖尿病微血管并发症” “中药” “中医药” 等。英文检索词包括: “diabetic brain damage” “diabetic encephalopathy” “diabetes cognitive impairment” “diabetic microvascular complications” “diabetic stroke” 等。

1.1.2 文献纳入与排除标准

(1) 纳入标准: ①研究类型为中医或中西医结合治疗 DE 的临床、实验研究。②文献中明确提及完整方剂名称及组成。③研究对象符合 DE 诊断标准, 参照《中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)》。

(2) 排除标准: ①治疗疾病的药物为中药药对、中药提取的单体化合物。②合并数据库纳入文献, 对于重复文献仅保留 1 篇。③排除涉及糖尿病肾病、糖尿病足、糖尿病视网膜病变等微血管并发症的文献, 仅纳入与糖尿病认知功能障碍相关的研究。④综述类、荟萃分析类、网络药理学不涉及实验验证类文献。

1.1.3 中药材数据的规范化 阅读最终纳入文献并提取方剂名称及组成, 核对后整合数据, 对未明确完整组成的非经典方剂予以剔除。参照《中国药典》2020 年版^[6]及《中药学》规范中药名称, 如炒白术、白术均统一为白术, 炙甘草和生甘草统一为甘草等, 建立中医药治疗 DE 方剂数据库。

1.1.4 数据处理与分析 利用古今医案云平台 (V3.0), 下载标准化医案模板, 将整合后的方剂数据录入模板并导入平台, 对数据进行中药频次统计分析, 归经、四气、五味分析以及聚类分析 (层次聚类、K-Means 聚类), 挖掘核心药物与方证规律。

1.2 核心方剂活性成分及靶点与疾病靶点的收集

通过 TCMSp 数据库 (<https://www.tcmsp-e.com/tcmsp.php>), 检索 “1.1” 项中得到的核心方剂的主

要成分和作用靶点, 其中药物成分筛选标准为口服生物利用度 (oral bioavailability, OB) > 30%, 类药性 (drug-likeness, DL) > 0.18^[7]。并通过 Uniprot 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 将靶点蛋白名规范为基因名, 去除重复靶点。

在 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>)、OMIM 数据库 (<https://omim.org/>) 分别用关键词 “diabetic brain damage” “diabetic encephalopathy” “diabetes cognitive impairment” “diabetic microvascular complications” “diabetic stroke” 检索 DE 的相关靶点。将药物成分的作用靶点与收集到的疾病靶点取交集, 得到共有靶点即为核心方剂治疗 DE 的潜在作用靶点^[8]。

1.3 蛋白互作 (protein-protein interaction, PPI) 网络构建

将得到的共有靶点导入 STRING 网站 (<https://cn.string-db.org/>), 置信度 ≥ 0.9 , 设置物种为 “homo sapiens”, 隐藏孤立节点, 建立 PPI 网络, 下载 PPI 数据导入 Cytoscape 3.10.2 软件, 使用 Centiscape 2.2 插件对 PPI 网络可视化, 以度 (degree) 值筛选核心靶点^[9]。

1.4 复方药物靶点网络构建

汇总活性成分作用靶点和 DE 疾病靶点, 取共有靶点获得核心药物治疗 DE 作用靶点集。再将核心方剂药物、活性成分以及 DE 作用靶点导入 Cytoscape 3.10.2 软件中, 以中药、活性成分、核心靶点、DE 为节点, 以成分来源于中药、成分作用于靶点、靶点关联疾病为边, 构建 “药物-成分-靶点-疾病” 网络图。

1.5 基因功能和通路分析

采用 R 语言 Cluster Profiler R 软件包^[10], 对得到的共有靶点进行基因本体 (gene ontology, GO) 的生物学过程 (biological process, BP)、细胞成分 (cellular component, CC) 和分子功能 (molecular function, MF) 分析, 以及京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 信号通路富集分析, 并可视化关键功能与通路。

1.6 核心成分与关键靶点蛋白结合模式分析

1.6.1 分子对接 以度值选取核心成分与关键靶点, 从 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 数据库下载核心成分的分子结构, 作为配体。利用 PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 下载关键靶蛋白

3D 结构, 作为受体^[11]。通过 CB-Dock2 网站 (<https://cadd.labshare.cn/cb-dock2/php/index.php>) 进行分子对接计算结合能, 配体-受体结合能负值越大, 分子间相互作用越强, 形成的复合物构象越稳定。最后, 用 PyMOL3.1 软件对分子对接结果进行可视化^[12]。

1.6.2 分子动力学模拟 基于前期分子对接筛选结果, 采用 YASARA v10.3.16 软件进行分子动力学模拟, 以揭示生理条件下蛋白质-中药分子的动态相互作用机制。选取对接中结合能最低的配体构象, 经 YASARA 的 Join 命令合并为复合物 PDB 文件, 并修复结构冲突; 采用 AMBER03 力场构建 10 Å (1 Å=0.1 nm) 周期性边界单元, 填充 TIP3P 水并添加 0.9% NaCl 模拟生理环境; 设置 20 ns、310 K、pH 7.4, 经 500 步能量最小化后调用 mdrun.mcr 脚

本运行模拟 (每 1 ps 保存轨迹), 最终以均方根偏差 (root mean square deviation, RMSD) 评估整体构象稳定性, 均方根波动 (root mean square fluctuation, RMSF) 分析活性位点残基局部波动^[13]。

2 结果

2.1 数据挖掘结果

2.1.1 文献与方剂收集 文献检索共获得 64 647 篇 (CNKI 6 108 篇、万方 1 320 篇、CBM 1 155 篇、VIP 1 421 篇、PubMed 54 643 篇), 合并中英文数据库文献后, 经过去重后按照筛选标准对下载文献进一步的筛选, 最终纳入中文文献 132 篇, 英文文献 58 篇。对所有文献中涉及的方剂进行提取, 共得到 112 首方剂, 并记录文献中的处方组成, 文献筛选及方剂统计流程如图 1 所示。

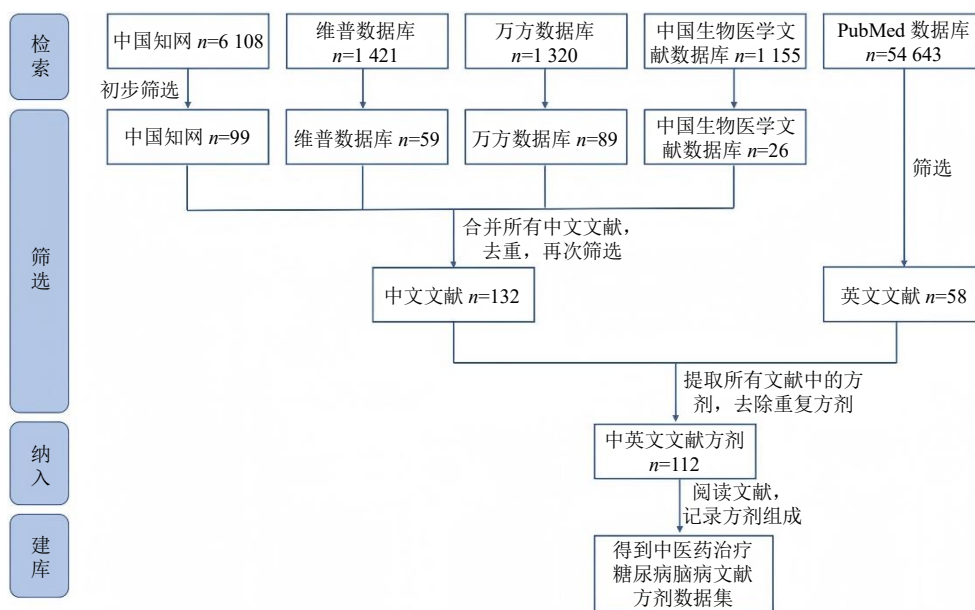


图 1 文献筛选及方剂统计流程图

Fig. 1 Flowchart of literature screening and prescription statistics

2.1.2 中药频次统计 112 首处方涉及 198 味中药, 总频次 869 次。使用频次前 20 的中药 (频次) 依次为地黄 (44)、黄芪 (43)、丹参 (35)、川芎 (30)、人参 (28)、石菖蒲 (25)、水蛭 (22)、甘草 (22)、葛根 (21)、黄连 (21)、茯苓 (19)、山药 (18)、麦冬 (17)、当归 (16)、山茱萸 (13)、地龙 (13)、白芍 (13)、五味子 (12)、红花 (11)、黄精 (11), 如表 1 所示。用药云图中字体越大、颜色越深的中药为治疗 DE 的核心药物, 如图 2 所示。

2.1.3 中医药治疗 DE 用药属性分析 归经结果显示, 198 味中药主要涉及肝经、心经、脾经、肺经,

其中肝经药物频次使用最高为 378, 其次是心经和脾经, 频次分别为 332 和 327, 如图 3-A 所示。四气结果显示, 温性药应用频次最高, 达到 212, 其次是平性药物, 频次为 186, 如图 3-B 所示。五味结果显示, 甘味药使用频率最高, 频次为 472, 其次是苦味和辛味, 频次分别是 294 和 243, 如图 3-C 所示。频次统计见表 2。

2.1.4 中医药治疗 DE 用药功效分析 对 198 味中药功效进行统计分析, 取功效频次排前 20 位的中药进行排序, 如图 4 所示。结果显示, 生津养血 (71 次, 8.4%)、清热凉血 (65 次, 7.70%)、养阴

表 1 中药治疗糖尿病脑病用药频次统计 (前 20 位)

Table 1 Statistics of medication frequency for traditional Chinese medicines (TCMs) in treatment of diabetic encephalopathy (top 20)

序号	药物	频次	频率/%	序号	药物	频次	频率/%
1	地黄	44	39.29	11	茯苓	19	16.96
2	黄芪	43	38.39	12	山药	18	16.07
3	丹参	35	31.25	13	麦冬	17	15.18
4	川芎	30	26.79	14	当归	16	14.29
5	人参	28	25.00	15	山茱萸	13	11.61
6	石菖蒲	25	22.32	16	地龙	13	11.61
7	水蛭	22	19.64	17	白芍	13	11.61
8	甘草	22	19.64	18	五味子	12	10.71
9	葛根	21	18.75	19	红花	11	9.82
10	黄连	21	18.75	20	黄精	11	9.82

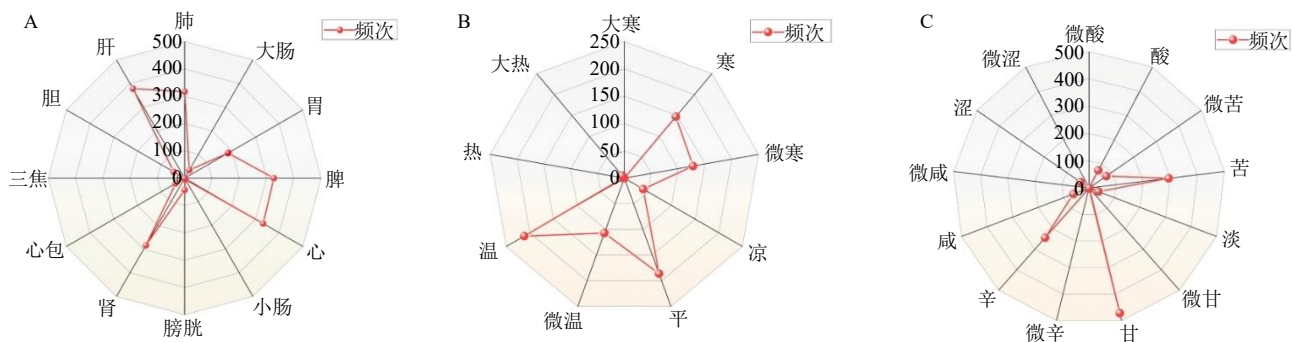


图 2 中药治疗糖尿病脑病用药云图

Fig. 2 Cloud chart of medication for traditional Chinese medicine in treatment of diabetic encephalopathy

生津 (61 次, 7.20%) 占据了前 3 位, 提示“养血、阴活血、益气、养阴”为中药治疗 DE 的核心功效方向。

2.1.5 中医药治疗 DE 用药聚类分析 通过对治疗 DE 处方用药频次前 20 位的中药进行层次聚类分析, 距离类型设置为欧氏距离, 聚类方法设置为最长距离, 从而得到层次聚类分析图, 如图 5-A 所示。为了使分析结果更为清晰的展现, 同时采用 K-means 聚类方法, 综合运用手肘法和轮廓系数法进行评估^[14], 发现当 $K=5$ 时聚类效果最佳, 既能充分展现数据的内部结构, 又具有良好的临床可解释性。基于此, 将 K 值设置为 5 进行 K-means 聚类分



A-归经; B-四气; C 五味。

A-meridian tropism; B-four properties; C-five flavors.

图 3 中药治疗糖尿病脑病性味归经频次统计雷达图

Fig. 3 Radar chart of frequency statistics for meridian tropism, four properties, and five flavors of traditional Chinese medicine in treatment of diabetic encephalopathy

析, 得到聚类分析图如图 5-B 所示。

在层次聚类分析结果中黄芪、地黄、当归、白芍、红花、川芎、甘草被聚为一类, 丹参、石菖蒲、

水蛭、人参、葛根、黄连、茯苓、山药、山茱萸、地龙、黄精、麦冬、五味子被聚为一类。而在 K-means 聚类分析中可分为 5 类, 分别为第 1 类: 当归、白

表 2 药物归经、四气、五味频次统计

Table 2 Frequency statistics of meridian tropism, four properties, and five flavors of traditional Chinese medicine

归经	频次	占比/%	四气	频次	占比/%	五味	频次	占比/%
肝	378	43.50	温	212	24.40	甘	472	54.32
心	332	38.20	平	186	21.40	苦	294	33.83
脾	327	37.63	寒	147	16.92	辛	243	27.96
肺	317	36.48	微寒	128	14.73	微苦	77	8.86
肾	284	32.68	微温	107	12.31	酸	73	8.40
胃	184	21.17	凉	40	4.60	咸	61	7.02
胆	46	5.29	大热	6	0.69	涩	38	4.37
膀胱	43	4.95	热	2	0.23	淡	37	4.26
心包	38	4.37				微甘	3	0.35
大肠	34	3.91				微辛	1	0.12
小肠	6	0.69						
三焦	1	0.12						

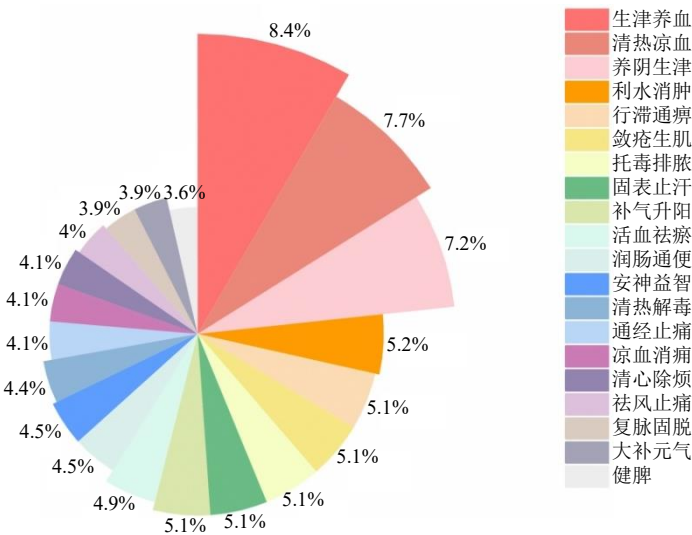


图 4 中药治疗糖尿病脑病功效分布统计图

Fig. 4 Statistical distribution of efficacy of traditional Chinese medicine in treating diabetic encephalopathy

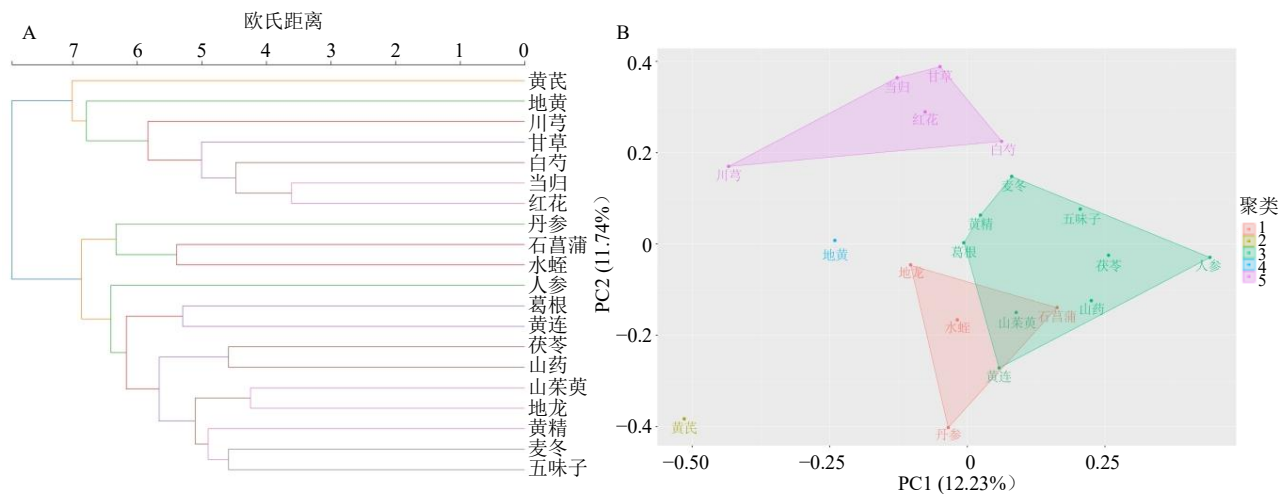


图 5 层次聚类 (A) 和 K-means 聚类 (B) 分析

Fig. 5 Analysis of hierarchical clustering (A) and K-means clustering (B)

芍、红花、川芎，甘草；第 2 类：地龙、石菖蒲、水蛭、丹参；第 3 类：麦冬、黄精、葛根、黄连、人参、五味子、茯苓、山药、山茱萸；第 4 类：地黄；第 5 类黄芪。

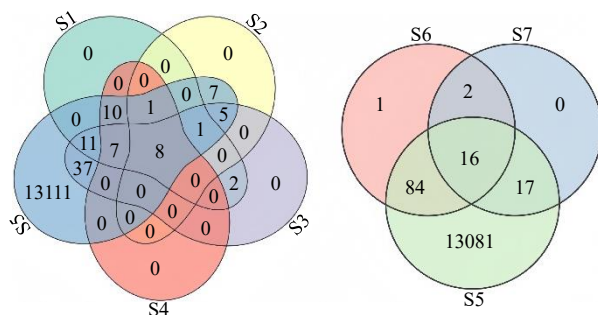
2.2 活性成分与靶点的收集

基于前期数据挖掘所揭示的用药规律，并结合中医药治疗 DE 已有研究基础^[15-16]，本研究选择由白芍、川芎、当归、熟地、红花、桃仁组成的核心方剂，即经典名方桃红四物汤（Taohong Siwu Decoction, THSWD），深入探讨中医药治疗 DE 的具体分子机制。通过在 TCMSP 数据库检索 THSWD

的 6 味中药，经 OB>30%、DL>0.18 筛选后得到活性成分共获得 71 个。规范后得到对应的作用靶点 298 个（白芍 71 个、川芎 22 个、当归 41 个、熟地 26 个、红花 103 个、桃仁 35 个）。

2.3 THSWD 成分与疾病共有靶点

从数据库中获取 DE 疾病靶点，整合去重后，共得到 13 198 个疾病靶点。THSWD 的有效靶点分别与 DE 疾病靶点取交集后，发现 THSWD 的 6 味中药与 DE 共有靶点为 288 个，其中白芍 69 个、川芎 22 个、当归 38 个、熟地 26 个、红花 100 个、桃仁 33 个，如图 6 所示。



S1-当归；S2-川芎；S3-白芍；S4-地黄；S5-糖尿病脑病；S6-红花；S7-桃仁。

S1-Angelica sinensis; S2-Ligusticum chuanxiong; S3-Paeonia lactiflora; S4-Rehmannia glutinosa; S5-diabetic encephalopathy; S6-Carthusus tinctorius; S7-Peach kernel.

图 6 糖尿病脑病与 THSWD 靶点交集

Fig. 6 Intersection of diabetic encephalopathy and THSWD targets

2.4 PPI 网络分析

将 288 个共有靶点导入 String 数据平台进行 PPI 分析，设置置信度≥0.9，剔除无相互作用的靶点，得到靶点相互作用网络，如图 7-A 所示。此外对于靶点相互作用的数目进行了统计，列出前 30 个相互作用次数最多的靶点，如图 7-B 所示。结果显示度值排名前 8 的核心靶点有雌激素受体 1 (estrogen receptor 1, ESR1)、AP-1 转录因子亚基 (JUN)、蛋白激酶 B1 (protein kinase B1, AKT1)、B 淋巴细胞瘤 2 蛋白 (B-cell lymphoma-2 protein, BCL2B)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 (cysteinaspartate protease 3, CASP3)、细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1, CCND1)、β-连环蛋白 (β-catenin, CTNNB1)、原癌基因 (proto-oncogene, FOS)，如图 8 所示。

2.5 复方药物靶点网络分析

为了更加清晰直观地看到不同中药、中药成分及潜在作用靶点之间的关系，构建“中药-成分-靶点-疾病”的复杂网络（图 9），靶点成分之间联系

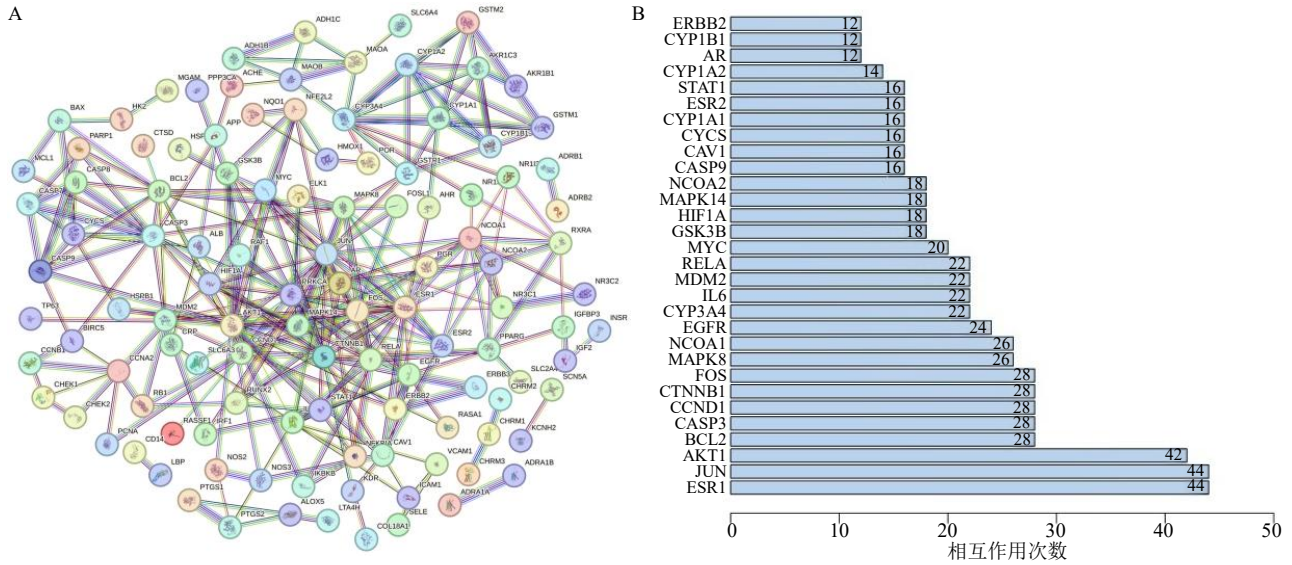
紧密。

2.6 GO 富集分析

GO 功能富集共获得 156 条显著富集条目。其中涉及 BP 的有 DNA 模板转录的正向调控、RNA 聚合酶 II 对转录的正向调控、凋亡过程的正向调控等；涉及 MF 的主要包括核受体活性、血红素的结合、泛素样蛋白连接酶结合等；涉及 CC 的主要包括核质、含蛋白复合物、线粒体等。前 20 条 GO 富集结果如图 10 所示。

2.7 KEGG 富集分析

KEGG 通路富集分析共得到 152 条显著富集通路，其中涉及到的信号通路主要包括化学致癌受体的激活 (chemical carcinogenesis-receptor activation)、细胞凋亡 (apoptosis)、TNF 信号通路 (TNF signaling pathway)、甲状腺激素信号通路 (thyroid hormone signaling pathway) 等。富集到的疾病主要包括脂质与动脉粥样硬化 (lipid and atherosclerosis)、卡波济氏肉瘤相关疱疹病毒感染 (Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection)、乙型肝炎 (hepatitis



A-靶点相互作用; B-靶点相互作用次数。
A-target interaction diagram; B-number of target interactions.

图 7 交集靶点 PPI 分析

Fig. 7 PPI analysis of intersecting targets

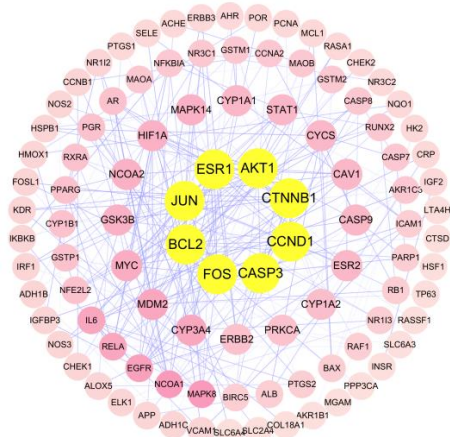


图 8 关键靶点网络图

Fig. 8 Network diagram of key targets

B) 等。按照 *P* 值大小对于所有条目进行排列, 在图 11 中列出前 20 条。

2.8 核心成分与关键靶点蛋白结合模式分析

2.8.1 分子对接 PPI 网络中以度值排序, 选择 β-谷甾醇 (β-sitosterol)、山柰酚 (kaempferol)、槲皮素 (quercetin)、豆甾醇 (stigmasterol)、木犀草素 (luteolin)、黄芩素 (baicalein) 作为 THSWD 的 6 个核心成分。选取排名前 8 的靶点 ESR1、JUN、AKT1、BCL2B、CASP3、CCND1、CTNNB1、FOS 为关键靶点, 与 6 个核心成分进行分子对接验证。结果显示, THSWD 核心成分与关键靶点结合能均小于 -6.0 kcal/mol (1 kcal/mol=4.2 kJ/mol), 表明二者可

自发形成稳定复合物, 其中 β-谷甾醇与 ESR1 的结合能达 -13.4 kcal/mol, 形成稳定复合物, 见图 12。选取结果最好的前 9 位进行可视化, 见图 13。

2.8.2 分子动力学模拟 选取分子对接最优结果, 即 β-谷甾醇与 ESR1 进行分子动力学模拟。RMSD 图显示, 复合物结构在 0~20 ns 的模拟时长内, 初始阶段经历构象调整, 约 10 ns 后逐渐趋于稳定并维持在相对恒定范围, 表明二者形成的复合物具有良好的整体结构稳定性; RMSF 图则体现出 ESR1 不同残基的构象柔性存在明显差异, 部分残基区域呈现较高波动峰值, 说明这些区域构象柔性较强, 推测可能对应蛋白质的非结构化环区或参与配体结合、信号转导的功能区域, 其余残基区域波动相对较低、结构更趋刚性。整体而言, 模拟结果表明 β-谷甾醇能与 ESR1 形成稳定复合物, 揭示 ESR1 残基的柔性分布为二者相互作用及功能发挥提供了结构基础, 柔性较高的区域或在配体结合与构象调控等过程中起关键作用, 见图 14。

3 讨论

3.1 中医药治疗 DE 的核心方证规律

通过多角度数据挖掘, 明确了中医药治疗 DE 的核心用药规律为“养血活血兼以益气”, 该治则与 DE “因虚致瘀、脑失所养”的核心病机高度契合。核心药物以地黄、黄芪、丹参、川芎为代表, 体现出“标本兼治”的配伍逻辑。丹参、川芎、红花等

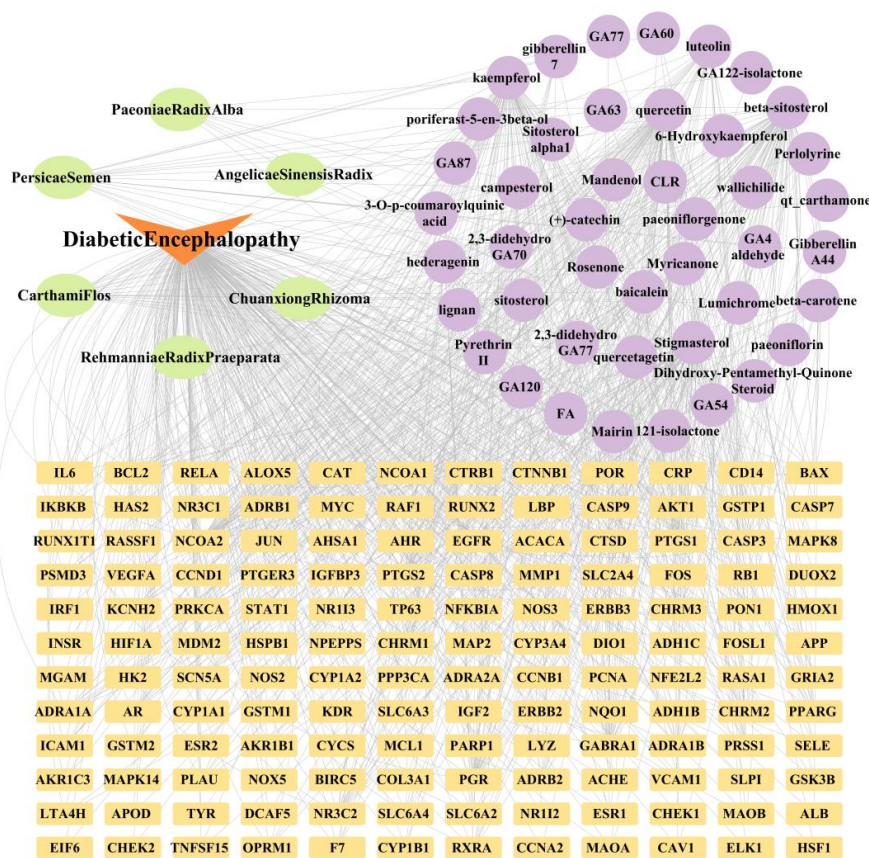


图 9 中药-成分-靶点-疾病网络图

Fig. 9 Network diagram of traditional Chinese medicine-component-target-disease

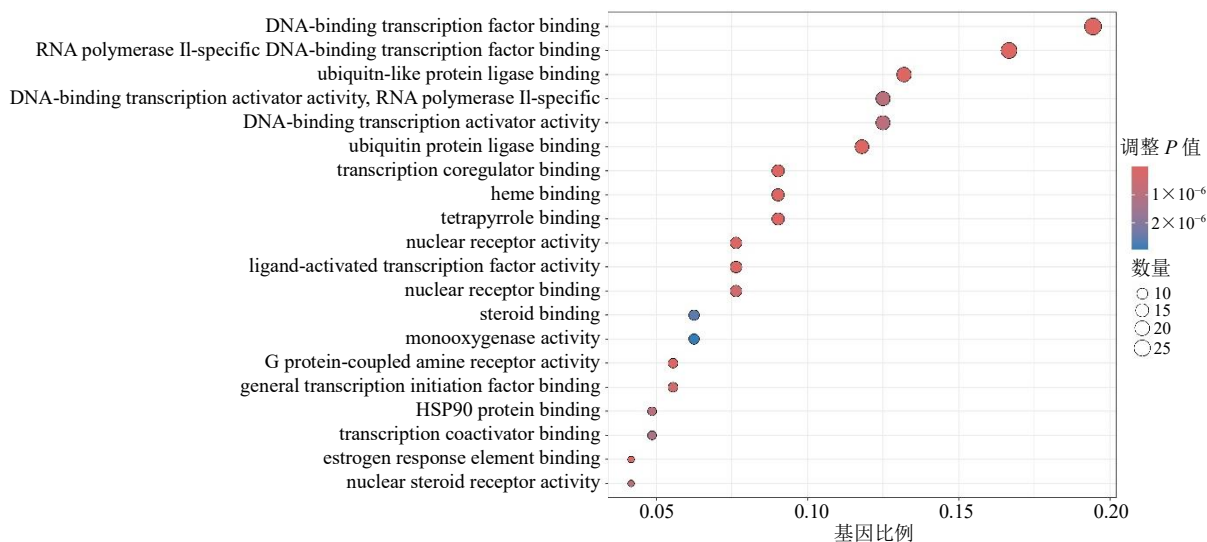


图 10 GO 富集分析点状图 (前 20 条)

Fig. 10 Dot plot of GO enrichment analysis (top 20)

活血化瘀药直接针对“瘀血阻络”之标，疏通糖代谢紊乱、血液流变学异常所阻滞的脑络，改善脑部微循环，解决“脑失所养”的直接原因；而地黄、黄芪等补益药频次更高，提示 DE 之“瘀”本质为

“气血亏虚”，糖尿病（消渴）日久耗伤气阴，气虚推动无力、血虚脉道不充，终致血行滞涩，故补益气血为治本之策。“养血活血”与“益气”二者相辅相成，通过益气以治其本、活血以治其标，旨在阻

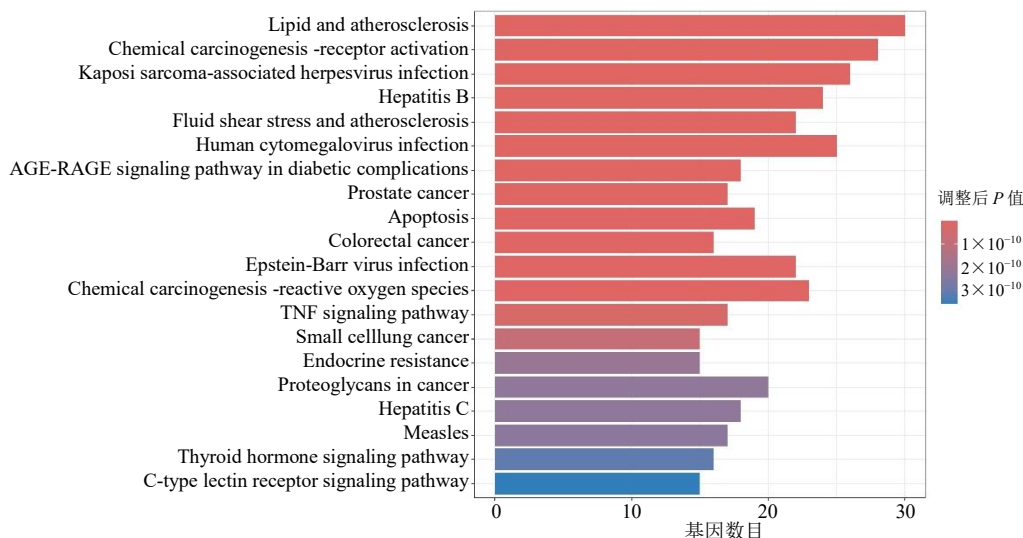


图 11 KEGG 富集分析柱状图 (前 20 条)

Fig. 11 Bar graph of KEGG enrichment analysis (top 20)

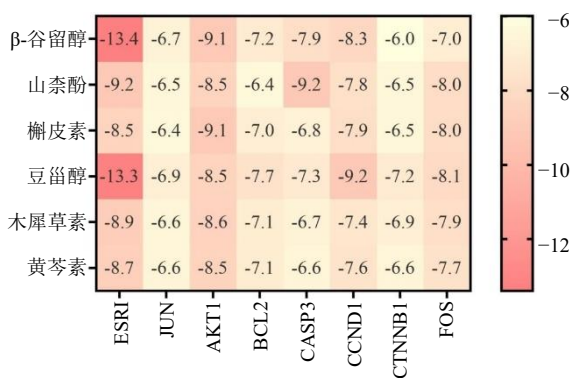


图 12 关键成分与核心靶点分子对接结合能热图

Fig. 12 Heat map of binding energy of key components and core targets

断并扭转“因虚致瘀，由瘀致脑失所养”的病理演变过程^[17]。

归经分析显示，药物主要归肝经、心经、脾经。肝藏血，心主血脉，脾为气血生化之源，覆盖血液的生成（脾）、运行（心）与储藏调摄（肝）这三大核心环节，实现了从源头生血到末端行血的全链调控。而在四气五味上，药性以“温”为主，五味以“甘”为最。甘味药能补、能和、能缓，在此主要发挥补益气血、调和药性的作用；温性药能温通、散寒、行气活血，有助于振奋机能、化解因虚寒或运行无力导致的凝滞状态。甘温药物的组合契合 DE 虚瘀并存、多兼阳弱的病机特点，共同起到温补通络之效^[18-19]。

而层次聚类与 K-means 聚类的结果均表明，养

血活血代表方 THSWD 的核心组分（如地黄、当归、川芎、红花），与黄芪等益气药共同形成稳定的药物集群。选择 THSWD 作为代表方剂，不仅因其核心组方药均为中医药治疗 DE 的高频药物，更因其组方严谨，契合“去瘀生新”与“养血活血”的治疗方法。相较于其他聚类组合，THSWD 本身就构成完整的“养血活血”药理体系，其与益气药的稳定共现，体现了在改善 DE 脑血流灌注的同时，通过黄芪等药物的免疫调节与代谢改善作用，实现对“气血亏虚”的协同干预^[20-22]。

这一经典名方与临床实践的契合，清晰地反映临床在此方基础上配伍黄芪等益气养阴药物以增强疗效的普遍规律^[23]，使其成为诠释 DE 核心治则的最佳载体，为后续研究奠定基础。

3.2 “养血活血”治则在 DE 治疗中的现代药理学基础

本研究揭示了“养血活血兼以益气”是中医药治疗 DE 的核心方证规律，其中“养血活血”作为关键治则，“养血”旨在补益气血、濡养经脉；“活血”旨在祛除瘀滞、通利血脉。二者相辅相成，共同达到“通则不痛，荣则不麻”的治疗目的。现代药理学研究从多个层面揭示了该治则的科学内涵，在 DE 的复杂病理背景下，“养血活血”这一中医治则的现代药理学主要体现在其对脑内多重损伤通路的协同干预与整合调节上。糖尿病状态下持续的高血糖与胰岛素抵抗，共同引发了微血管功能障碍、血液流变学异常及神经元的慢性缺血缺氧，这

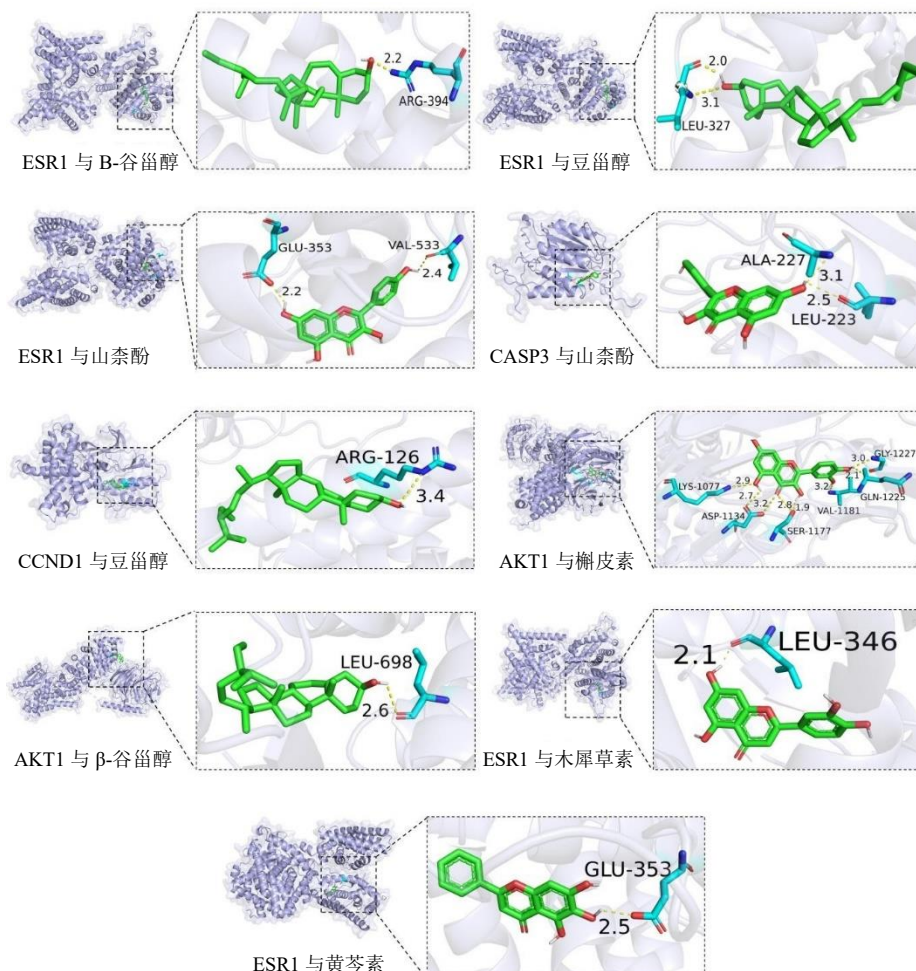


图 13 分子对接可视化图 (前 9 位)

Fig. 13 Visualization of molecular docking (top 9)

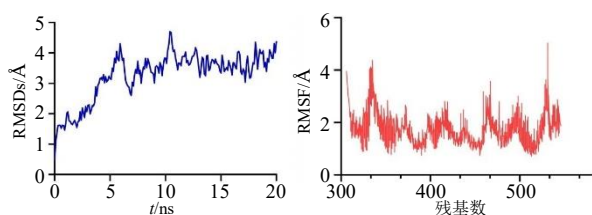


图 14 分子动力学模拟

Fig. 14 Molecular dynamics simulation

正是“血虚”与“血瘀”互结的微观体现。

从数据挖掘结果来看,高频药物如地黄、当归、川芎、丹参等构成了“养血”与“活血”的配伍,这一用药规律在现代药理学层面呈现出从改善循环到神经保护的多层次作用机制。“养血”治则对应着对机体营养状态和物质基础的改善。数据挖掘中频次最高的地黄及当归等药物,现代研究证实其活性成分如地黄苷、阿魏酸等具有促进造血功能、调控促红细胞生成素表达等作用^[24],能够有效改

善糖尿病导致的慢性消耗状态,为脑组织提供充足的氧气和能量供应。这与 DE “气血亏虚”的核心病机相呼应,为神经功能的恢复奠定了必要的物质基础;“活血”治则体现在对微循环障碍的改善上。本研究筛选出的高频活血药物如川芎、丹参,其有效成分被证实具有抗血小板聚集、改善血液流变学、舒张脑血管等多重作用^[25]。这些药物通过调节血管内皮功能,促进一氧化氮合成,抑制内皮素释放,有效改善脑微循环灌注^[26],对应了中医“祛瘀通络”的治疗思想,解决了 DE “瘀血阻络”的关键病理环节。

尤为重要的是,“养血”与“活血”的协同作用在 DE 治疗中展现出多靶点的神经保护效应。本研究构建的“药物-成分-靶点-疾病”网络显示,THSWD 中的活性成分能够同时调控氧化应激、神经炎症和细胞凋亡等多个关键通路。这些成分既能清除活性氧、增强抗氧化酶活性^[27],又能抑

制小胶质细胞活化及 NF- κ B 等炎症信号通路^[28], 还能调节凋亡相关蛋白表达, 同时促进神经营养因子分泌^[29], 从多个层面协同保护神经元功能, 改善认知障碍。

3.3 多成分-多靶点-多通路的协同作用机制

中医药治疗 DE 的核心方剂 THSWD 中川芎中的川芎嗪^[30]、当归中的阿魏酸^[31]、红花中的羟基红花黄色素 A^[32]等已被证实具有明确的改善微循环、抗血小板聚集、神经保护等多重作用^[33], 且前期实验已证实其改善认知障碍的疗效^[15-16]。本研究进一步从分子层面揭示其多靶点、多通路协同机制^[34]。通过对 GO 功能富集结果的深入分析发现, THSWD 的潜在作用靶点显著富集于多个与 DE 病理直接相关的生物学过程。在神经炎症调控方面, 靶点密集分布于炎症反应应答、Toll 样受体信号通路及 NF- κ B 转录因子活性调节等关键功能模块; 在细胞凋亡方面, 则显著富集于凋亡过程负调控、线粒体膜通透性调控等过程; 同时, 在代谢调节方面, 胰岛素受体信号通路、葡萄糖稳态等条目也表现出显著富集, 揭示了 THSWD 可干预 DE 的核心病理环节。

KEGG 通路分析进一步揭示了 THSWD 作用机制。其中, TNF 信号通路作为神经炎症的核心驱动力, 其过度激活可促进小胶质细胞释放大量促炎因子, 同时通过 Caspase-8 介导的外源性凋亡途径诱发神经元死亡^[35]。磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K)-蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路则发挥着关键的桥梁作用, 一方面, 该通路通过磷酸化 Bad 蛋白、抑制 Caspase-9 活化等机制发挥抗凋亡效应; 另一方面, 通过促进葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter type 4, GLUT4) 转位和增强胰岛素受体敏感性, 改善脑内葡萄糖代谢^[36-37]。值得注意的是, 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路作为连接炎症与凋亡的重要枢纽, 其异常激活可同时加剧神经炎症和神经元损伤。这些通路之间存在的广泛交叉对话 (cross-talk) 机制, 构成了 THSWD 多靶点协同作用的分子基础。

现代药理学已证实 THSWD 核心成分具有明确的神经保护活性, β -谷甾醇可通过抑制脂多糖诱导的 NF- κ B 通路激活减少炎症因子释放^[38], 山柰酚能清除活性氧、抑制氧化应激介导的神经元损伤^[39], 槲皮素则可调节 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-

2, Bcl-2) /Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 家族平衡^[40]。这些成分的已知药理作用与 DE 的神经炎症、氧化应激、神经元凋亡等核心病理环节高度契合; 而 PPI 网络确定的核心靶点中, ESR1 作为雌激素受体, 其激活后可通过招募共激活因子调控下游神经保护基因 (如 BCL2B) 表达, 抑制线粒体凋亡通路, 同时还能抑制 NF- κ B 核转位减少炎症反应^[31], THSWD 成分与 ESR1 的高效结合, 正是通过激活这一受体介导的“抗炎-抗凋亡”通路发挥作用^[32]。

特别值得深入探讨的是 β -谷甾醇与 ESR1 的结合在 DE 调控网络中的核心地位。研究表明, β -谷甾醇作为植物雌激素, 能够特异性结合 ESR1 的配体结合域, 通过以下机制发挥治疗作用。首先, 在基因组层面, 激活的 ESR1 转移至细胞核内, 与靶基因启动子区的雌激素反应元件结合, 直接上调 Bcl-2、超氧化物歧化酶 2 (superoxide dismutase 2, SOD2) 等神经保护基因的表达^[41]; 其次, 在非基因组层面, 膜相关 ESR1 与胰岛素样生长因子 1 受体 (insulin-like growth factor 1 receptor, IGF-1R) 形成信号复合物, 通过快速激活 PI3K-Akt 通路, 改善胰岛素信号转导; 此外, ESR1 还能与 NF- κ B p65 亚基直接相互作用, 阻断其核转位, 从而抑制 TNF- α 诱导的炎症反应^[42]。这种多层次的调控机制使得 β -谷甾醇-ESR1 这一配体-受体成为连接不同信号通路的关键节点, 分子模拟也进一步验证了其结合稳定性, 进一步说明在生理环境下, 核心成分与靶点的结合状态可长期维持, 符合药物发挥持续治疗效应的基本要求^[43]。同时, THSWD 中的其他活性成分也通过不同靶点协同增效。山柰酚通过抑制 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 磷酸化阻断炎症-凋亡级联反应; 槲皮素则通过调节 MAPK 信号通路增强神经保护作用; 而木犀草素被发现能够抑制 NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 炎症小体活化。这些成分共同构成了一个精密的调控网络, 通过多靶点、多通路的协同作用, 实现对 DE 复杂病理过程的系统干预。THSWD 治疗 DE 的分子机制不仅体现在单个成分对特定靶点的作用, 更重要的是通过各成分间的协同配合, 构建了一个覆盖神经炎症、细胞凋亡和胰岛素信号等多个关键环节的立体调控网络。这种网络化的作用模式充分体现了中医药整体观的治疗思想, 也为开

发多靶点抗 DE 药物提供了新的思路。

4 结论

本研究通过整合多角度数据,系统挖掘了中医药治疗 DE 的核心方证规律及分子机制,揭示“养血活血兼以益气”为其核心治则。THSWD 作为该治则下的代表方剂,其核心成分在 DE 治疗中应用广泛,且常与黄芪等益气类药物配伍使用。研究表明,THSWD 通过多成分、多靶点、多通路的协同作用能够有效抑制神经炎症、减少神经元凋亡,从而改善 DE 相关的认知功能障碍与脑部病理损伤。这些发现不仅为 DE 的中医药治疗提供了理论依据,也为相关药物研发指明了潜在方向。需要指出的是,当前研究结果主要基于生物信息学分析,尚需后续实验的进一步验证。因此,后续研究将重点通过建立 DE 动物模型,并结合体外细胞实验,对本研究所预测的活性成分、关键靶点及信号通路进行实验验证,特别将深入探讨 β -谷甾醇与 ESR1 相互作用在 DE 中的具体调控机制,从而系统阐释“养血活血兼以益气”治则的现代科学内涵,推动中医药防治 DE 研究的深入与转化。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ye X W, Zhang H X, Li Q, *et al.* Scientometric analysis and historical review of diabetic encephalopathy research: Trends and hotspots (2004—2023) [J]. *World J Diabetes*, 2025, 16(5): 91200.
- [2] Li Y W, Liu Y F, Liu S W, *et al.* Diabetic vascular diseases: Molecular mechanisms and therapeutic strategies [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 152.
- [3] Cui Y X, Yang M M, Wang Y L, *et al.* Melatonin prevents diabetes-associated cognitive dysfunction from microglia-mediated neuroinflammation by activating autophagy via TLR4/Akt/mTOR pathway [J]. *FASEB J*, 2021, 35(4): e21485.
- [4] 高佳馨, 王建波, 曲怡, 等. 基于“三阴同调”探析糖尿病脑病 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(8): 120-123.
- [5] 甘盼盼, 全毅红, 吴东南, 等. 从五脏阴虚论治 2 型糖尿病认知功能障碍 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22(5): 1487-1491.
- [6] 中国药典 [S]. 一部. 2020.
- [7] 苏燃, 陈一镠, 易楚, 等. 整合数据挖掘、网络药理学、分子对接和分子动力学模拟探索延胡索用药规律与机制 [J]. 中草药, 2025, 56(14): 5135-5150.
- [8] 翟弋焱, 陈美琳, 时锐, 等. 基于网络药理学的金藤清痹颗粒治疗类风湿关节炎的作用机制研究 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2023, 23(4): 385-392.
- [9] Liu H F, Feng X, Wang D F, *et al.* Mechanism of Sishen Pills-Tongxie Yaofang in the treatment of ulcerative colitis based on network pharmacology and experimental verification [J]. *Sci Tradit Chin Med*, 2024, 2(3): 224-236.
- [10] 邢欣, 赵大庆, 王思明, 等. 基于转录组测序技术分析山药蛋白防治糖尿病性勃起功能障碍的作用机制 [J]. 中国药房, 2021, 32(23): 2859-2868.
- [11] 熊梦琪, 蔡静雯, 赵双庆, 等. 基于数据挖掘、网络药理学和分子对接的灵芝保健品组方规律及增强免疫力的保健功能研究 [J]. 中草药, 2025, 56(13): 4740-4751.
- [12] 咎立峰, 杨香瑜, 张蕾, 等. UPLC-Q-TOF/MS 技术结合网络药理学系统分析君迁子的抗炎活性成分 [J]. 食品工业科技, 2024, 45(21): 264-274.
- [13] 蒋庆要, 叶宇琦, 焦李长天, 等. 基于网络靶标与分子动力学模拟探究芪白平肺胶囊调控 HIF-1 α /COX-2 通路改善慢性阻塞性肺疾病炎症的作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2025, 50(20): 5851-5863.
- [14] 贺艳慧, 孙玲, 戴红, 等. 中药专利复方治疗湿疹用药规律分析 [J]. 时珍国医国药, 2025, 36(5): 990-994.
- [15] 章梦玲, 蔡明, 夏文文, 等. 桃红四物汤对糖尿病脑病大鼠认知功能的保护作用 [J]. 安徽中医药大学学报, 2022, 41(3): 64-70.
- [16] Cai M, Chen Z, Zhang M L, *et al.* The Tao Hong Si Wu Decoction ameliorates diabetes-associated cognitive dysfunction by inhibiting the formation of amyloid plaques [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2024, 39(3): e6076.
- [17] 冉维正, 田文杨, 张新宁, 等. 滋肾益髓健脑方异病同治肾虚髓亏型脑髓病的疗效观察 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(1): 561-565.
- [18] 李家劼, 罗启明, 郭锦晨, 等. 治疗 3 种糖尿病微血管并发症中药的用药规律比较 [J]. 中成药, 2023, 45(9): 3149-3155.
- [19] 陆霖峰, 周雯, 王钰, 等. 基于“脾脑相关”理论探讨从脾论治糖尿病认知功能障碍的理论基础 [J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(10): 153-156.
- [20] Shang J J, Qiu S L, Zhou Y J, *et al.* Efficacy and safety of tonifying *qi* and activating blood Chinese herbal prescriptions for myocardial infarction: Study protocol for a multi-centered RCT [J]. *Medicine*, 2022, 101(47): e31680.
- [21] 方春秋, 潘志. 当归补血汤现代药理作用及作用机制的研究进展 [J]. 中药材, 2024, 47(10): 2650-2656.
- [22] 李莹, 陈艳俏, 杨翠. 保元汤合桃红四物汤加减对气虚血瘀型冠心病介入术后残余病变心绞痛患者血脂代谢及生活质量的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2023, 18(9): 1853-1858.

- [23] 田皎丁, 曹亮, 杨娜, 等. 益气养阴通络活血方联合针刺治疗 2 型糖尿病并周围神经病变临床评价 [J]. 中国药业, 2022, 31(10): 96-99.
- [24] Zhang Q Y, Yang T Z, Li D M, *et al.* The synergistic effect of *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels and *Rehmannia glutinosa* (Gaertn.) DC. on antioxidant activity and protective ability against cell injury [J]. *J Food Biochem*, 2022, 46(8): e14196.
- [25] Pang H Q, Guo J X, Yang Y, *et al.* Elucidating the chemical interaction effects of herb pair Danshen-Chuanxiong and its anti-ischemic stroke activities evaluation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 318(Pt B): 117058.
- [26] Ye T T, Li Y F, Xiong D, *et al.* Combination of Danshen and ligustrazine has dual anti-inflammatory effect on macrophages and endothelial cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 266: 113425.
- [27] 郭倩, 王倩, 郭帅, 等. 桃红四物汤加味对糖尿病肾病大鼠肾损伤的影响 [J]. 世界中医药, 2025, 20(1): 44-50.
- [28] Tang L F, Wang D D, Chang H, *et al.* Treating ischemic stroke by improving vascular structure and promoting angiogenesis using Taohong Siwu Decoction: An integrative pharmacology strategy [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 332: 118372.
- [29] 王庆阁, 赵晓慧, 何宇轩, 等. 芪芎左归颗粒通过上调 BDNF/TrkB 通路提高衰老大鼠突触可塑性 [J]. 南方医科大学学报, 2025, 45(8): 1589-1598.
- [30] Zhao M D, Xia W W, Zhang P L, *et al.* Ultra-performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass combined with UNIFI to study the mechanism of Tao Hong Si Wu Decoction in the treatment of postpartum blood stasis [J]. *J Sep Sci*, 2024, 47(5): e2300871.
- [31] Huang S, Yao D, Shan C, *et al.* The protective mechanism of Tao Hong Si Wu decoction against breast cancer through regulation of EGFR/ERK1/2 signaling [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 332: 118339.
- [32] 黄运超, 王益琼, 张婷, 等. 西红花酸通过抗炎促血管新生改善糖尿病下肢缺血作用研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2025, 30(7): 899-906.
- [33] 蔡明, 蔡静雯, 张蜜, 等. 经典名方桃红四物汤化学成分、药理作用和临床应用的研究进展及质量标志物的预测分析 [J]. 中国中药杂志, 2025, 50(20): 5671-5683.
- [34] Guo L P, Zhang W J, Huang L Q. Theory and scientificity of traditional Chinese medicine [J]. *Sci Tradit Chin Med*, 2023, 1(1): 26-34.
- [35] Teixeira Q E, Ferreira D C, da Silva A M P, *et al.* Aging as a risk factor on the immunoexpression of pro-inflammatory IL-1 β , IL-6 and TNF- α cytokines in chronic apical periodontitis lesions [J]. *Biology*, 2021, 11(1): 14.
- [36] Klein-Goldberg A, Voloshin T, Tov E Z, *et al.* Role of the PI3K/AKT signaling pathway in the cellular response to tumor treating fields (TTFields) [J]. *Cell Death Dis*, 2025, 16(1): 210.
- [37] Ruan J M, Wan G, Luo P, *et al.* Enrofloxacin exposure enhances GABA synthesis via PI3K/Akt signaling pathway in crucian carp brain [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 22246.
- [38] Fan Y T, Shen J L, Liu X L, *et al.* β -sitosterol suppresses lipopolysaccharide-induced inflammation and lipogenesis disorder in bovine mammary epithelial cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(19): 14644.
- [39] Lee M J, Cho Y, Hwang Y, *et al.* Kaempferol alleviates mitochondrial damage by reducing mitochondrial reactive oxygen species production in lipopolysaccharide-induced prostate organoids [J]. *Foods*, 2023, 12(20): 3836.
- [40] Chen G J, Song W W, Wang X, *et al.* Quercetin combined with shTERT induces apoptosis in ovarian cancer via the P53/Bax pathway, and RGD-MSN/QR/shTERT nanoparticles enhance the therapeutic efficacy [J]. *J Nanobiotechnology*, 2025, 23(1): 536.
- [41] 王星烨, 孔祥日, 金梦丽, 等. β -谷甾醇对阿尔茨海默病模型小鼠认知功能的改善作用及其机制 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2023, 49(3): 599-607.
- [42] 万星, 李相国, 李修贤, 等. Beta-谷甾醇通过抑制 TNF- α -NF- κ B 和 T β R1-Smad2/3 信号通路抗小鼠肝纤维化损伤 [J]. 中国药理学通报, 2020, 36(1): 75-80.
- [43] 孙孟佳, 刘瑞, 刘嵩. 网络药理学和分子对接结合实验验证探究密蒙花治疗阿尔茨海默病的主要成分及机制 [J]. 中南药学, 2025, 23(7): 1916-1925.

[责任编辑 潘明佳]