

## • 数据挖掘与循证医学 •

## 基于数据挖掘和实验验证探讨药食同源类中药治疗血管性痴呆的用药规律及作用机制

朱小敏<sup>1</sup>, 陈 炜<sup>2</sup>, 卓桂锋<sup>1</sup>, 符钰岚<sup>1</sup>, 黄颖睿<sup>1</sup>, 张金枝<sup>1</sup>, 吴 林<sup>1,3\*</sup>

1. 广西中医药大学第一临床医学院, 广西 南宁 530022

2. 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁 530022

3. 广西中医药大学研究生院, 广西 南宁 530200

**摘要:** 目的 挖掘药食同源类中药治疗血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 的用药规律, 运用网络药理学阐明其潜在作用机制并进行实验验证, 为 VD 的防治提供科学依据。方法 通过检索中国知网、万方、维普以及中国生物医学文献数据库中关于中药方剂治疗 VD 的临床文献, 与药食同源类中药名单进行比对, 得到与 VD 相关的药食同源方药集并分析这些方药的用药规律, 筛选出核心中药。利用网络药理学方法获得核心中药的活性成分及其治疗 VD 的作用靶点进行基因本体 (gene ontology, GO) 功能和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路富集分析; 对核心靶点和主要活性成分进行分子对接; 并通过动物实验验证核心中药的治疗效果。结果 数据挖掘得到药食同源类中药方剂 531 首, 高频次且具有强关联性组合药对 3 个, 筛选出黄芪、当归、桃仁和山茱萸为治疗 VD 的药食同源类核心中药。其抗 VD 的机制与调控白细胞介素-17 (interleukin-17, IL-17)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 等通路相关。核心中药的主要活性成分槲皮素和山柰酚与 VD 关键靶点肿瘤蛋白 P53 (tumor protein p53, TP53)、蛋白激酶 B1 (protein kinase B1, AKT1)、TNF、IL-6 具有较好的结合能力。动物实验显示药食同源方可改善 VD 大鼠的学习记忆能力, 减轻线粒体及突触损伤, 下调 VD 大鼠海马组织 TP53、TNF、IL-6 mRNA 相对表达水平及 TP53 的阳性表达量。结论 黄芪、当归、桃仁和山茱萸是药食同源类治疗 VD 的核心中药, 其抗 VD 的作用机制与调控 TP53、TNF、IL-6 等靶点减轻突触损伤与神经炎症有关。

**关键词:** 血管性痴呆; 药食同源; 数据挖掘; 网络药理学; 黄芪; 当归; 桃仁; 山茱萸

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)02-0583-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.02.018

## Exploration of medication patterns and mechanisms of medicinal and food homologous traditional Chinese medicines in treatment of vascular dementia based on data mining and experimental validation

ZHU Xiaomin<sup>1</sup>, CHEN Wei<sup>2</sup>, ZHUO Guifeng<sup>1</sup>, FU Yulan<sup>1</sup>, HUANG Yingrui<sup>1</sup>, ZHANG Jinzhi<sup>1</sup>, WU Lin<sup>1,3</sup>

1. First Clinical College of Medicine, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530022, China

2. First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530022, China

3. Graduate School, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China

**Abstract: Objective** To explore the medication patterns of medicinal and food homologous traditional Chinese medicines (TCMs) in treatment of vascular dementia (VD), to elucidate their potential mechanisms using network pharmacology, and to validate these findings experimentally, providing a scientific basis for the prevention and treatment of VD. **Methods** Clinical literature on TCM prescriptions for VD was retrieved from China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang, China Science and Technology Journal Database (VIP), and the China Biology Medicine databases. After comparing with the list of TCMs that are both food and

收稿日期: 2025-08-20

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82374387, 82160885); 广西中医药大学“岐黄工程”高层次人才团队 (202410); 广西研究生教育创新计划项目 (YCBZ2025190); 广西自然科学基金项目 (2025GXNSFAA069990); 广西中医药重点学科建设项目 (GZXK-Z-20-13)

作者简介: 朱小敏 (1997—), 女, 湖北荆州人, 博士研究生, 研究方向为中医药防治脑系疾病研究。

E-mail: 671369756@qq.com Tel: 15002797626

\*通信作者: 吴 林 (1970—), 男, 广西桂林人, 教授, 博士生导师, 研究方向为中医药防治脑系疾病研究。

E-mail: 358304005@qq.com Tel: 15177775008

medicine, we obtained a set of VD-related TCM prescriptions. We analyzed the medication patterns and screened for core herbs. Using network pharmacology, we identified the active components of the core herbs and their target points in VD treatment, followed by gene ontology (GO) and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) analyses. Molecular docking was performed on core targets and major active components. Animal experiments were conducted to verify the therapeutic effects of the core herbs. **Results** Data mining yielded 531 TCM prescriptions that are both food and medicine, revealing three high-frequency and strongly associated herbal pairs. Huangqi (*Astragali Radix*), Danggui (*Angelicae Sinensis Radix*), Taoren (*Persicae Semen*), and Shanzhuyu (*Corni Fructus*) were selected as the core herbs for treating VD. The anti-VD mechanisms involve regulating pathways such as interleukin-17 (IL-17) and tumor necrosis factor (TNF). The main active components, quercetin and kaempferol, showed good binding affinity with key VD targets including tumor protein p53 (TP53), protein kinase B1 (AKT1), TNF, and IL-6. Animal experiments demonstrated that the TCM prescriptions improved learning and memory in VD rats, reduced mitochondrial and synaptic damage, and downregulated the mRNA expression levels of TP53, TNF, and IL-6 in the hippocampus, as well as the positive expression of TP53. **Conclusion** *Astragali Radix*, *Angelicae Sinensis Radix*, *Persicae Semen*, and *Corni Fructus* are core herbs in the category of TCMs that are both food and medicine for treating VD. Their anti-VD mechanisms are related to the regulation of targets such as TP53, TNF, and IL-6, which help alleviate synaptic injury and neuroinflammation. This study provides valuable insights into the use of these herbs for VD prevention and treatment.

**Key words:** vascular dementia; medicinal and food homologous; data mining; network pharmacology; *Astragali Radix*; *Angelicae Sinensis Radix*; *Persicae Semen*; *Corni Fructus*

血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 作为脑血管病变继发性认知障碍综合征, 以渐进性认知功能衰退为典型临床特征<sup>[1]</sup>。伴随我国社会老龄化进程加速, 其患病率显著攀升, 已成为神经退行性疾病谱系重要公共卫生挑战。据 2020 年的统计数据, 我国 60 岁及以上人群中约有 1 507 万痴呆症患者, 其中 VD 病例达到了约 392 万<sup>[2]</sup>。由于 VD 发病机制复杂, 当前临床常规治疗多聚焦于胆碱酯酶抑制剂等神经保护策略, 但存在应答率低、胃肠道反应明显等局限性<sup>[3]</sup>。

中医药在改善认知功能方面具有多靶点、全方位的调节优势, 展现出独特的治疗潜力。其中, 药食同源类中药融合“寓治于膳”的理念, 兼具药物治疗与膳食调理的双重功能, 在 VD 等慢性疾病的长期干预与管理中具有独特优势。该理念最早可追溯至《黄帝内经》, 因其较高的安全性, 常被推荐用于日常保健与疾病预防<sup>[4-5]</sup>。鉴于 VD 患者病程漫长, 将药食同源中药引入防治策略, 有助于提升长期治疗的依从性与安全性。

然而, 目前关于药食同源中药防治 VD 的研究仍较多依赖传统经验, 其用药规律缺乏系统性总结, 活性成分群及其多靶点作用机制尚不明确。为此, 本研究采用多维数据挖掘技术, 系统分析药食同源中药在 VD 防治中的应用规律, 并筛选出核心中药。进一步结合网络药理学方法与动物实验验证, 深入探讨核心中药干预 VD 的潜在分子机制, 以期为 VD 的临床防治提供理论依据与科学支持。

## 1 方法

### 1.1 数据挖掘研究

**1.1.1 数据来源** 系统检索中国知网、万方数据、维普资讯及中国生物医学文献服务系统 (SinoMed) 4 大数据库, 全面搜集自建库至 2024 年 4 月关于中医药干预 VD 的临床研究文献。采用主题词“痴呆, 血管性”联合“血管性痴呆”, 并组合自由词“中药”“中医药”“方药”等构建复合检索式, 最终建立 VD 中药处方数据库 (图 1)。基于国家卫生健康委员会颁布的《食药同源目录大全》遴选出符合药食同源标准的药用植物资源。

### 1.1.2 纳入与排除标准

(1) 纳入标准: ① VD 诊断严格参照《中国血

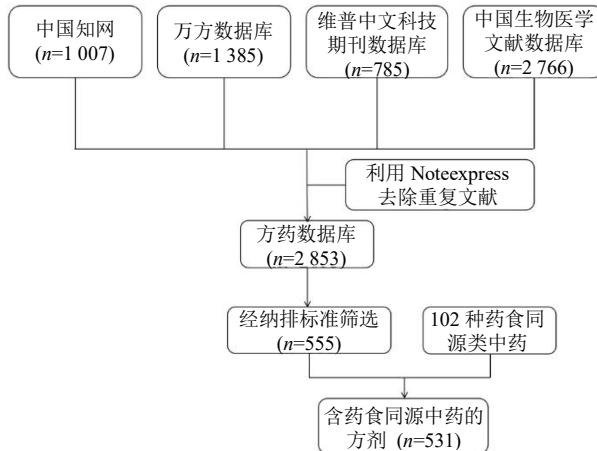


图 1 药食同源类中药检索流程

Fig. 1 Retrieval workflow for medicinal and food homologous traditional Chinese medicines (TCMs)

管性认知障碍诊治指南(2019版)》技术规范;②涵盖中医药干预VD的临床疗效研究及随机对照试验;③限定口服给药途径;④观察组病例数 $\geq 15$ 例;⑤明确记载中药复方组成信息;⑥重复文献仅保留最新版本。上述标准通过双人核查机制确保文献筛选的系统性与准确性,重点关注药味配伍特征及临床证据强度。

(2) 排除标准:①文献中临床疗效不显著或无效;②仅使用单味中药或单体药物治疗;③文献类型为个案或学术会议论文。

**1.1.3 数据处理** 按照纳入标准筛选符合标准的中药方剂,以此建立中药复方治疗VD的数据库。数据库中药名依据《中国药典》2020版<sup>[6]</sup>和《中华本草》<sup>[7]</sup>标准化命名,如“杞子”改为“枸杞子”。中药复方治疗VD的数据库与112种药食同源中药取交集,建立VD药食同源中药数据库。

**1.1.4 统计分析** 基于中医传承辅助平台实施VD药食同源中药频次分析,并采用R语言arules扩展包的Apriori算法进行关联规则分析。通过支持度、置信度及提升度3项参数挖掘配伍规律,设定提升度 $\geq 1$ 为有效关联阈值。

## 1.2 网络药理学研究

**1.2.1 活性成分及潜在靶点筛选** 根据数据挖掘结果,取VD药食同源类核心中药组合作为研究对象进行网络药理学分析。基于TCMSP数据平台(<http://tcmsp.com/tcmsp.php>),设定筛选条件:口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ ,类药性(drug-like properties, DL) $\geq 0.18$ ,获取药食同源方的有效活性化合物,在此基础上获得其潜在靶点,然后通过软件Perl运行脚本构建药食同源方有效成分潜在靶点数据集。通过UniProt数据库和Perl软件进行标准化处理。

**1.2.2 获取疾病靶点及构建“核心中药-活性成分-疾病靶点”调控网络** 基于生物信息学方法<sup>[8]</sup>,以“vascular dementia”作为关键词,系统检索GeneCards、OMIM、PharmGkb、TTD、DrugBank数据库中VD相关靶点,经数据合并、去重处理后构建VD疾病靶点库。运用Venn分析将“1.2.1”项中获取的治疗VD药食同源类核心中药活性成分作用靶点和VD疾病靶点取交集,得到药食同源类核心中药治疗VD的作用靶点。将治疗VD药食同源类核心中药、活性成分以及VD疾病靶点导入Cytoscape软件,运用Cytoscape软件对该网络进行拓扑计算,

得到“核心中药-活性成分-疾病靶点”调控网络。

**1.2.3 中药-疾病靶点蛋白互作网络构建与核心基因识别** 将药食同源核心中药治疗VD的作用靶点输入STRING在线软件,筛选条件为种属选择homo sapiens,设置“隐藏网络中未连接的节点”和“最低相互作用分数”为0.9保存结果文件,通过Cytoscape平台进行网络拓扑学分析,系统辨识关键调控基因。

**1.2.4 富集分析** 将药食同源核心中药-疾病靶点利用R语言软件计算,进行基因本体(gene ontology, GO)功能和京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析,筛选出 $P<0.05$ 且显著性排名前30名的通路,绘制柱状图。

**1.2.5 分子对接** 从Pubchem数据库、PDB数据库中获取核心化合物及其相应目标蛋白的2D结构,通过Pymol软件去水、去残基,利用Chem3D.exe软件绘制3D结构并选择其能量最小保存为mol2格式,并使用Autodock软件予其添加原子电荷,输出为pdbqt文件,选择结合能最低的受体和配体复合物作为最优选择,将对接结果最好的组合利用Pymol软件进行可视化。

## 1.3 实验验证

**1.3.1 动物** 选用SPF级SD雄性大鼠,体质量为 $(280\pm 20)\text{ g}$ ,购置于湖南斯莱克景达实验动物有限公司,实验动物生产许可证编号:SCXK(湘)2019-0004,于广西中医药大学SPF级屏障环境内标准化饲养。动物实验方案经广西中医药大学实验动物伦理委员会审批通过(伦理批件号:DW20240507-118-01),符合《实验动物福利伦理审查指南》相关规范要求。

**1.3.2 主要药品及试剂** 黄芪(批号240401)、当归(批号20230201)、桃仁(批号231101)、山茱萸(批号240301)购于广西中医药大学第一附属医院。吡拉西坦片(华润双鹤药业股份有限公司,批号2105213,规格0.4g)。电镜固定液(Servicebio,货号G1102),实时荧光定量PCR试剂盒(货号Q712)、RNA提取试剂(货号R701-01)及逆转录试剂盒(货号R123-01)均购自南京诺唯赞公司。PCR引物序列由南宁捷尼斯公司设计合成,引物特异性经BLAST比对验证。

**1.3.3 仪器** XR-XM101型Morris水迷宫(上海欣软公司)、CFX96型实时荧光定量PCR仪(RT-

qPCR, 美国 BioRad 公司)、UC90 型成像系统(日本 Olympus 公司)、透射电子显微镜(HITACHI)、超薄切片机(德国 Leica 公司)等。

**1.3.4 药食同源方药液制备** 分别称取黄芪 30 g、当归 10 g、桃仁 10 g、山茱萸 15 g, 置于烧瓶中, 加水 2 000 mL, 煎煮 2 h×3 次; 滤过, 合并 3 次滤液, 减压浓缩至 1.26 g/mL(以生药量计), 于 4 ℃下保存, 备用。其主要成分黄芪甲苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、毛蕊异黄酮、芒柄花素、阿魏酸、藁本内酯、苦杏仁苷、熊果酸质量分数分别为 0.04%~0.30%、0.02%~3.71%、0~0.55%、0~1.22%、0.02%~2.33%、0.20%~2.42%、1.5%~4.5%、0~0.24%。

**1.3.5 造模、分组与给药** 将大鼠随机分为假手术组 9 只及手术组 36 只, 大鼠经异氟烷维持麻醉, 根据课题组前期造模方法<sup>[9]</sup>, 采用双侧颈总动脉永久性结扎术构建 VD 模型; 假手术组仅分离双侧颈总动脉, 不进行结扎。将造模成功的大鼠随机分为模型组、药食同源方低剂量组(YSTY-L)、药食同源方高剂量组(YSTY-H) 以及阳性对照组(PIR), 每组 9 只。YSTY-L 组、YSTY-H 组大鼠每天分别 ig 药液 6.3、12.6 g/kg(以生药总量计, 根据临床等效剂量换算, 分别为 1、2 倍临床等效剂量), 模型组和假手术组每天 ig 10 mL/kg 生理盐水。PIR 组大鼠 ig 吡拉西坦, 剂量为 0.2 g/kg。各组均连续给药 30 d。

**1.3.6 水迷宫实验** 参考课题组前期方法<sup>[9~10]</sup>, 将水迷宫划分为 4 个象限, 平台置于第 3 象限, 注水没过平台。前 5 d 进行定位航行实验, 分别从第 1、2、3、4 象限将大鼠放入, 大鼠找到平台则停止实验, 记录大鼠的逃逸潜伏期; 若大鼠 60 s 内未找到平台, 则引导至平台并停留 10 s。第 6 天, 平台被撤走进行空间探索实验, 记录大鼠在 60 s 内穿越原平台位置的次数。

**1.3.7 标本制备** 基于水迷宫行为学评估后, 大鼠经 20% 乌拉坦腹腔麻醉后断头处死, 每组随机选取 3 只大鼠剥离其海马组织, 并于-80 ℃条件下保存, 用于实时荧光定量 PCR 分析。再从每组中随机选取 3 只大鼠快速分离海马立即置于 2.5% 戊二醛电镜固定液中行前固定, 以备透射电子显微镜观察; 此外每组随机选取 3 只经心脏灌注 4% 多聚甲醛后, 取脑组织进行 24 h 后固定处理以满足免疫组织化学检测要求。

**1.3.8 透射电镜察海马组织超微结构** 基于标准

电镜样本制备流程, 将固定后海马组织经环氧树脂包埋后制备 60 nm 厚度超薄切片, 采用铀铅双染色法依次经 2% 醋酸铀-乙醇饱和溶液初染、枸橼酸铅复染, 室温避光过夜干燥后, 应用透射电子显微镜完成超微结构观察及图像采集系统记录。

### 1.3.9 RT-qPCR 检测基因水平

取各组大鼠海马组织, 提取 mRNA, 分析纯度与浓度后, 将总 RNA 逆转录合成 cDNA 并进行 PCR 扩增。引物序列见表 1。

表 1 RT-qPCR 引物序列

Table 1 Sequences of primers for RT-qPCR

引物	引物序列 (5'-3')
GAPDH	上游: GACATGCCGCCTGGAGAAC 下游: AGCCCAGGATGCCCTTTAGT
IL-6	上游: CACTTCACAAGTCGGAGGCT 下游: TTTCTGACAGTGCATCATCGC
TNF	上游: TCGGTCCAACAAAGGAGGAG 下游: CCGCTTGGTGGTTGCTACG
TP53	上游: GCTGGAAGACTCCAGTGGAAAT 下游: CTCCGGGCAATGCTCTTCTT

**1.3.10 免疫组化** 脑组织切片烘干, 二甲苯脱蜡, 乙醇洗脱, 抗原修复, 封闭, 加肿瘤蛋白 P53 (tumor protein p53, TP53) 一抗及对应二抗孵育; 显影阶段采用 DAB 显色试剂避光反应, 苏木素复染细胞核, 氨水返蓝处理后中性树胶封固, 最后通过数字病理扫描系统采集图像并定量分析。

**1.3.11 统计学分析** 基于 SPSS 25.0 统计软件包进行实验数据的统计分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 方差齐性数据采用 LSD 法进行多重比较, 方差不齐时应用 Games-Howell 校正法, 设定显著性水平  $\alpha=0.05$  作为统计学差异判定标准。

## 2 数据挖掘结果

### 2.1 单味药用药频次分析

经系统检索导入文献管理器, 共录入治疗 VD 的相关中药方剂 663 首, 筛选去重之后, 保留方剂 555 首。将方剂包含的中药名标准化处理后, 挑选保留含有药食同源类中药的方剂 531 首, 共含有 71 味药食同源类中药, 共出现 2 021 次, 其中频次前 10 名中药见表 2。

### 2.2 药食同源类中药关联规则分析

对治疗 VD 药食同源中药数据库进行关联规则分析, 强连接组合中频数排名前 3 的药物组合依次

表2 用药频次分布 (频次 $\geq 70$ )Table 2 Distribution of medication frequencies (frequency  $\geq 70$ )

序号	中药名称	频次
1	黄芪	221
2	当归	178
3	山茱萸	150
4	枸杞子	148
5	茯苓	135
6	甘草	124
7	益智仁	107
8	桃仁	103
9	天麻	77
10	陈皮	74

是黄芪-当归、黄芪-桃仁、黄芪-山茱萸(表3)。按照支持度 $\geq 8\%$ ，置信度为40%，提升度 $\geq 1$ ，筛选得到11个核心药物组合。综合药物频次和关联规则结果，筛选得到黄芪、当归、桃仁和山茱萸为治疗VD的药食同源类核心中药。

### 3 网络药理学结果

#### 3.1 核心中药活性成分筛选及靶点预测

共获取核心中药活性成分65个，其中黄芪20个、当归2个、山茱萸20个、桃仁23个；获取核心中药潜在靶点，黄芪943个、当归864个、山茱萸1842个、桃仁342个，校正后共得到187个活性靶点。

表3 11个核心药物组合 (支持度 $\geq 8\%$ )Table 3 11 core drug combinations (support degree  $\geq 8\%$ )

序号	后项	前项	支持度/%	置信度/%	提升度
1	黄芪	当归	17.3	51.7	1.242
2	黄芪	桃仁	9.9	51.5	1.236
3	黄芪	山茱萸	14.1	50.7	1.218
4	山茱萸	枸杞子	13.9	50.0	1.794
5	枸杞子	山茱萸	13.9	50.0	1.794
6	黄芪	甘草	10.9	46.8	1.124
7	黄芪	益智仁	9.0	44.9	1.078
8	黄芪	枸杞子	12.2	43.9	1.055
9	当归	黄芪	17.3	41.6	1.242
10	茯苓	甘草	9.6	41.1	1.618
11	当归	甘草	9.4	40.3	1.203

#### 3.2 VD 疾病靶点及“核心中药-活性成分-疾病靶点”相互作用网络

在GeneCards、OMIM、PharmGkb、TTD及DrugBank数据库中检索与VD相关发病机制靶点，得到VD疾病靶点4696个。如图2所示，将187个核心中药成分靶点和疾病靶点取交集得到152个药食同源中药方治疗VD的潜在靶点。利用Cytoscape 3.7.2软件构建药食同源中药复方调控网络，该网络有197个节点和456条边，见图2。获得药食同源方与VD相关发病机制的作用靶点基因。

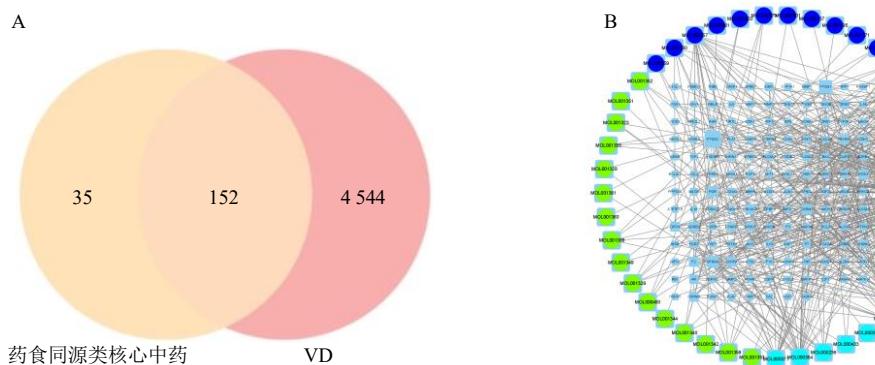
#### 3.3 PPI 网络模型

根据药食同源类核心中药、活性成分及VD基因靶点构建的网络图显示，152个靶点可作为药食同源类核心中药抗VD的核心靶点，结合“2.2”项结果绘制PPI网络图(图3)，利用cytoNCA插件计算度中心性(degree centrality, DC)、中介中心性

(betweenness centrality, BC)和接近中心性(closeness centrality, CC)，根据数值大小进行可视化处理，节点越大、颜色越深代表相连靶点越多。其中TP53、蛋白激酶B1(protein kinase B1, AKT1)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)是其治疗VD的核心靶点。

#### 3.4 GO 功能和KEGG通路富集分析

GO富集得到2545个条目，其中生物过程(biological process, BP)2273个、分子功能(molecular function, MF)194个、细胞组分(cell components, CC)78个。每个模块根据P值展示排名前10的条目，BP主要涉及对细菌分子的反应、对外来刺激的反应、对脂多糖的反应、对氧水平的反应等；CC主要包括膜筏、膜微结构、质膜筏、突触后膜等；MF主要涉及核受体活性、配体激活的转录因子活性、DNA-结合转录因子结合、转录共调

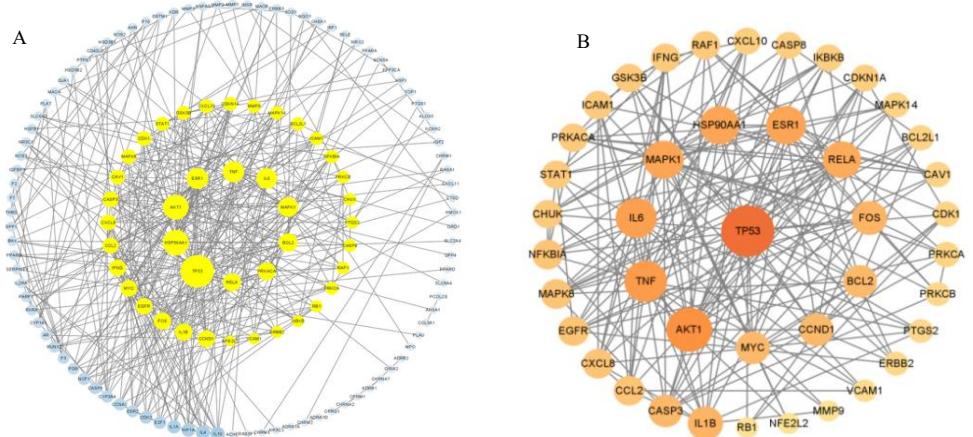


B图中外圈圆形代表药物有效成分，其中浅蓝色表示黄芪，绿色表示桃仁，红色表示当归，深蓝色表示山茱萸；圈内矩形代表药物靶点基因和VD相关基因的152个交集基因。

In figure B, outer circle represents the active ingredients of the drug, where light blue indicates *Astragalus Radix*, green indicates *Persicae Semen*, red indicates *Angelicae Sinensis Radix*, and dark blue indicates *Corni Fructus*; the inner rectangle represents 152 intersection genes between drug target genes and VD-related genes.

图2 VD靶点与药食同源类核心中药靶点交集图(A)及“核心中药-活性成分-VD靶点”网络图(B)

Fig. 2 Venn diagram of targets between VD and core medicinal and food homologous TCMs (A) and network diagram of “core TCMs-active ingredients-VD targets” (B)



A-核心中药与VD共同靶点的PPI网络图；B-排名前42位核心靶点展示图，节点图形越大则对应的度值越大。

A-PPI network diagram of common targets of core TCMs and VD; B-display diagram of top 42 core targets, larger node shape, greater corresponding degree value.

图3 PPI网络

Fig. 3 PPI network

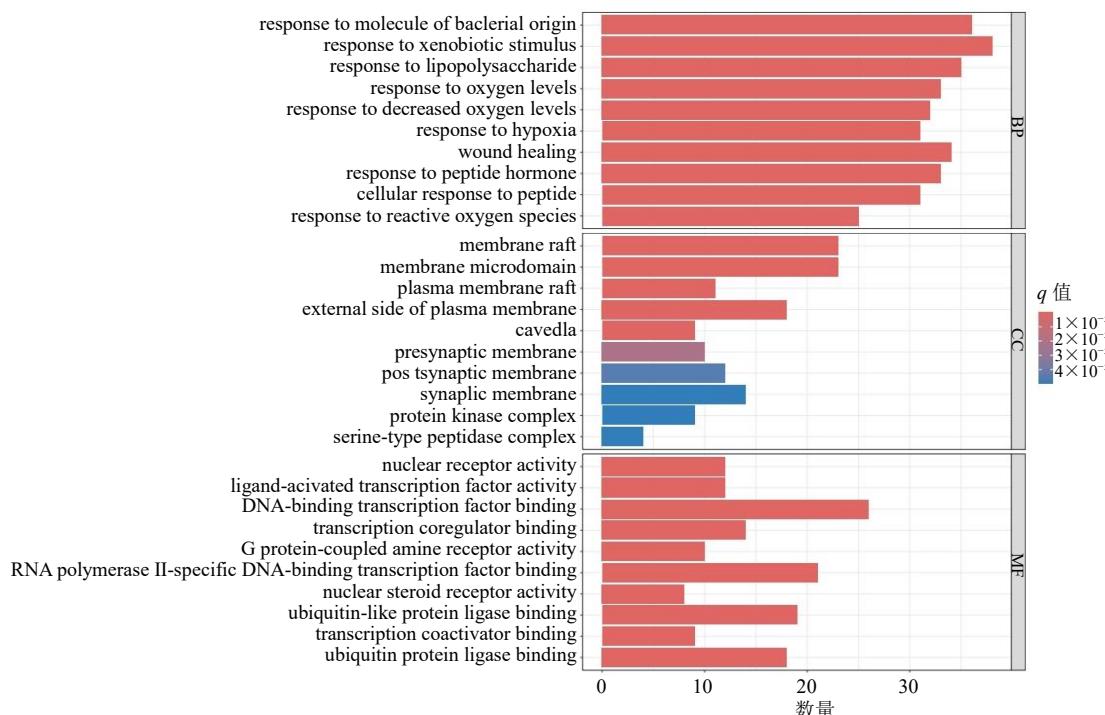
节因子结合等(图4)。

KEGG通路富集得到P值最小的前30个信号通路包括：脂质和动脉粥样硬化信号通路、涉及糖尿病并发症中晚期糖基化终产物-晚期糖基化终产物受体(advanced glycation end products-receptor for advanced glycosylation end products, AGE-RAGE)信号通路、流体剪切应力与动脉粥样硬化、IL-17信号通路、TNF信号通路、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、Toll样受体信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路等(图5)。

### 3.5 分子对接验证

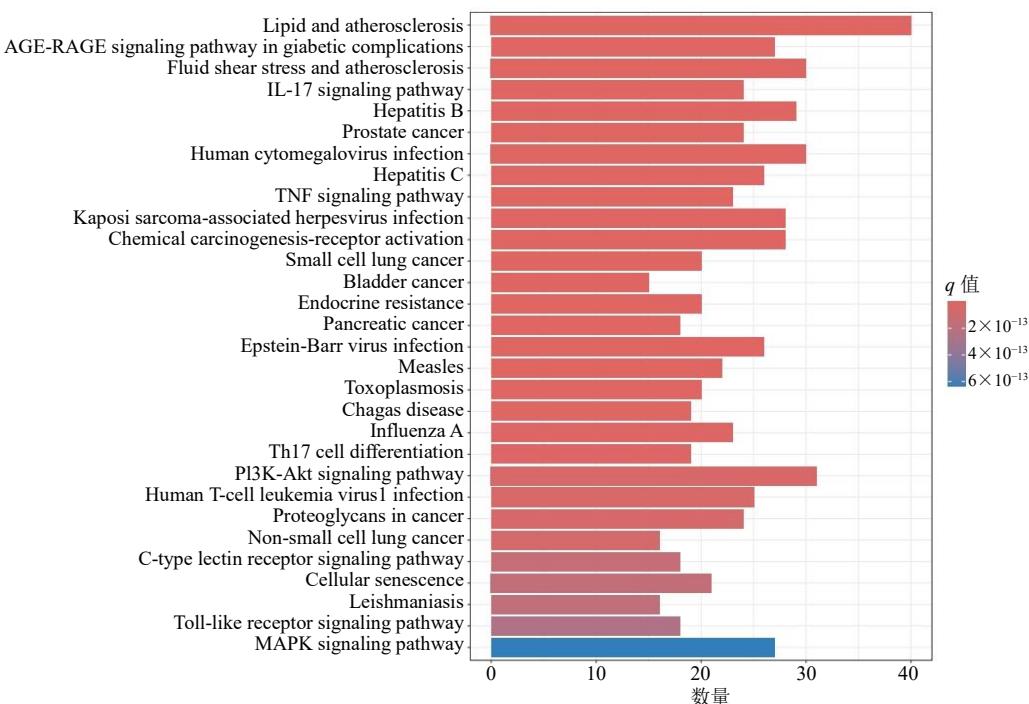
依据PPI分析结果，选取TP53、AKT1、TNF和IL-6前4个关键靶蛋白分别与其对应的中药活性成分进行分子对接，亲和力结果见表1和图6。对接结果表明，槲皮素与TP53、AKT1、TNF、IL-6均表现出较强的结合能力，结合能均低于-5.0



柱状图左侧显示的是 GO 名称，横轴表示富集于特定 GO 上的基因数量；P 值表示富集的显著性，富集程度越高，颜色越红，P 值越小。On the left side of the bar chart, the GO names are displayed, horizontal axis represents the number of genes enriched in a specific GO; P value indicates the significance of the enrichment, with higher enrichment degree resulting in a redder color and a smaller P value.

图4 治疗VD药食同源类核心中药作用靶点GO富集分析

Fig. 4 GO enrichment analysis of targets of core medicinal and food homologous TCMs in treatment of VD



柱状图左侧显示的是 KEGG 通路，横坐标为富集在通路上的基因数目，P 代表富集的显著性，富集越显著，颜色越红，P 值越小。

On the left side of the bar chart, KEGG pathways names are displayed, the horizontal axis represents the number of genes enriched in the pathways, P represents the significance of enrichment, with higher enrichment degree resulting in a redder color and a smaller P value.

图5 治疗VD药食同源类核心中药作用靶点KEGG通路富集分析

Fig. 5 KEGG pathway enrichment analysis of targets of core medicinal and food homologous TCMs in treatment of VD

表4 分子对接结果

Table 4 Results of molecular docking

靶点	有效成分	结合能/(kcal·mol <sup>-1</sup> )
TP53	槲皮素	-7.6
AKT1	山柰酚	-6.0
AKT1	槲皮素	-6.2
TNF	槲皮素	-6.4
TNF	山柰酚	-6.8
IL-6	槲皮素	-7.1

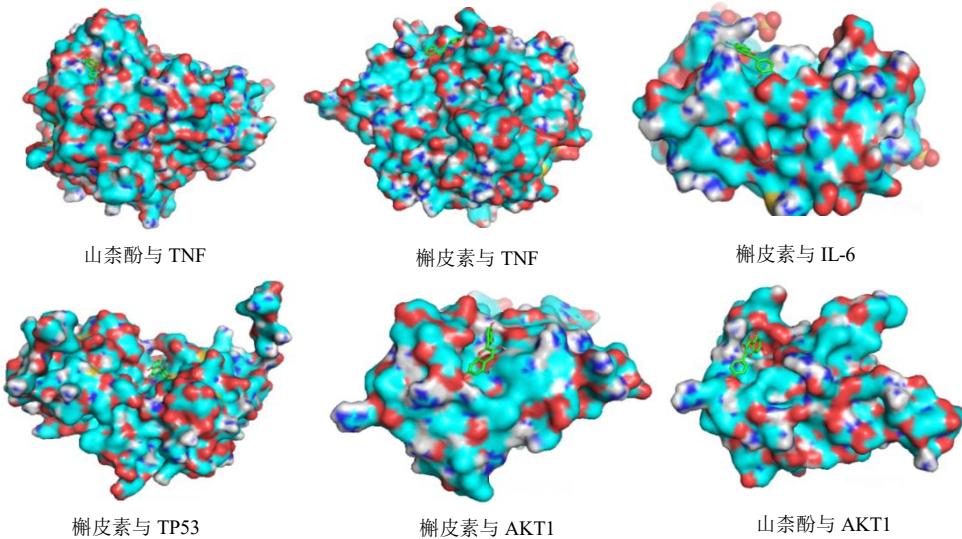


图6 核心靶点与活性成分的分子对接

Fig. 6 Molecular docking of core targets and active ingredients

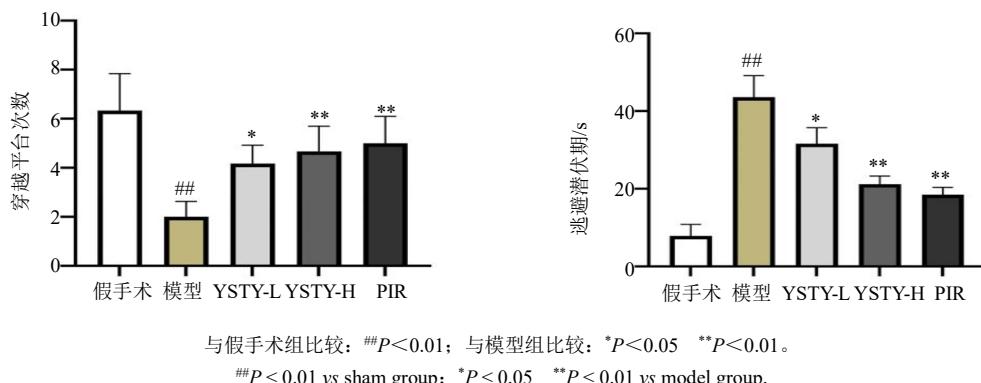


图7 各组大鼠学习及空间记忆情况 (n=9)

Fig. 7 Learning and spatial memory of rats in each group (n=9)

越平台的次数明显减少, 逃避潜伏期显著延长 ( $P<0.01$ ); 与模型组对比, YSTY-L 组、YSTY-H 组、PIR 组大鼠穿越平台的次数显著增加 ( $P<0.05$ 、 $0.01$ ), 逃避潜伏期显著缩短 ( $P<0.05$ 、 $0.01$ )。

#### 4.2 各组大鼠海马组织超微结构的变化

如图8所示, 假手术组突触损伤较轻; 线粒体膜完整, 峰多见平行排列; 突触前膜、后膜蛋白丰

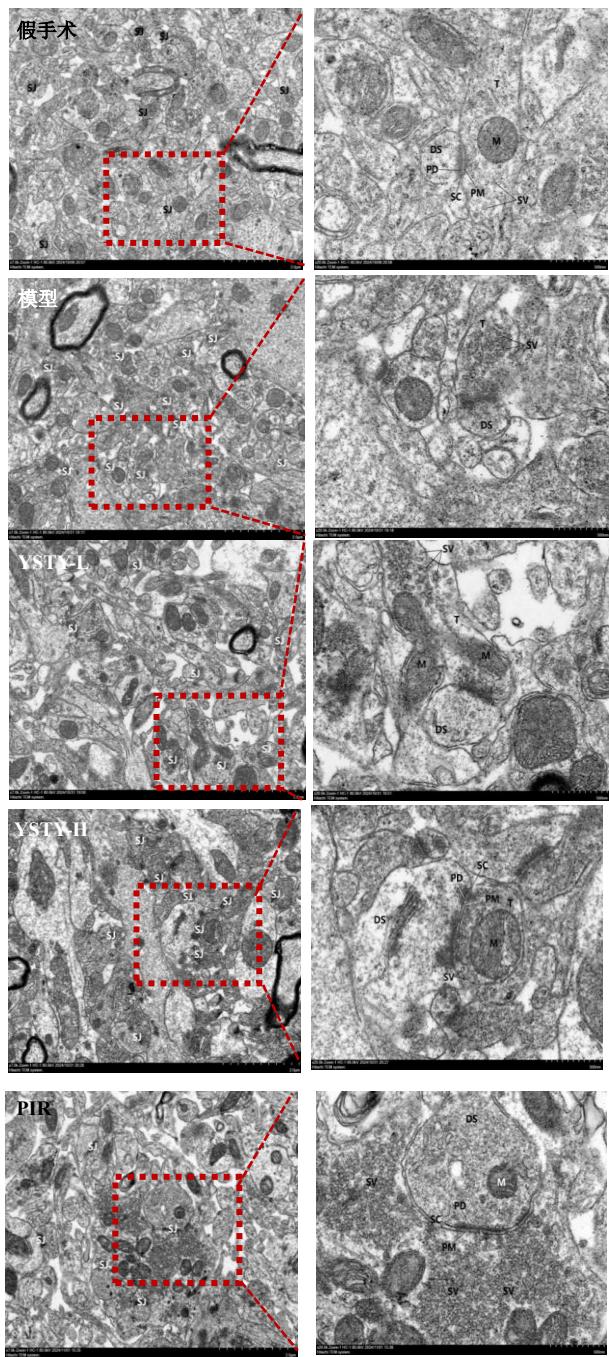
kcal/mol (1 kcal=4.2 kJ); 山柰酚与 AKT1 和 TNF 的结合能也低于该阈值。上述结果提示, 药食同源方中的活性成分(如槲皮素、山柰酚等)可能通过与 TP53、AKT1、TNF、IL-6 等关键靶点相互作用, 在 VD 治疗中发挥潜在作用。

#### 4 动物实验验证结果

##### 4.1 各组大鼠行为学比较

如图7所示, 与假手术组对比, 模型组大鼠穿

富、致密区连续; 突触间隙尚可、未见偶联。与假手术组相比, 模型组突触损伤明显, 轴突终末膜结构模糊, 基质溶解; 突触前膜、后膜融合, 致密区蛋白分布不均, 突触间隙偶联; 树突棘膜破损, 基质大面积水肿。与模型组相比, YSTY-L 组突触和线粒体改善不明显, 突触小泡轮廓模糊; 线粒体膜模糊溶解, 基质丰富, 峰减少; YSTY-H 组突触数



SJ-突触; M-线粒体; PM-突触前膜; PD-后膜; SC-突触间隙; T-轴突终末; DS-树突棘; SV-突触小泡。

SJ-synaptic junction; M-mitochondrion/mitochondria; PM-presynaptic membrane; PD-postsynaptic density; SC-synaptic cleft; T-axonal terminal; DS-dendritic spine; SV-synaptic vesicle。

图8 各组大鼠海马组织透射电镜结果 ( $\times 7000$ 、 $\times 20000$ )

Fig. 8 Transmission electron microscopy results of hippocampal tissues of rats in each group ( $\times 7000$ ,  $\times 20000$ )

量丰富,损伤较轻。轴突终末膜完整,基质丰富,线粒体膜完整,嵴减少、偶见平行排列;突触间隙小区域偶联(红色箭头);PIR组突触数量尚可、大

多损伤较轻,突触小泡丰富,聚集分布,突触间隙尚可、未见偶联。

#### 4.3 药食同源方对大鼠 *TP53*、*TNF* 及 *IL-6* mRNA 水平的影响

为验证网络药理学预测的核心靶点,检测了药食同源方对 VD 模型大鼠海马组织中 *TP53*、*TNF*、*IL-6* mRNA 的影响。如图 9 所示,相较于假手术组,模型组大鼠海马组织 *TP53*、*TNF* 及 *IL-6* mRNA 表达水平显著升高 ( $P<0.05$ );经药物干预后海马组织的 *TP53*、*TNF* 及 *IL-6* mRNA 水平均显著降低,尤以 YSTY-H 及 PIR 下调幅度最为显著( $P<0.05$ )。

#### 4.4 各组大鼠 *TP53* 阳性表达比较

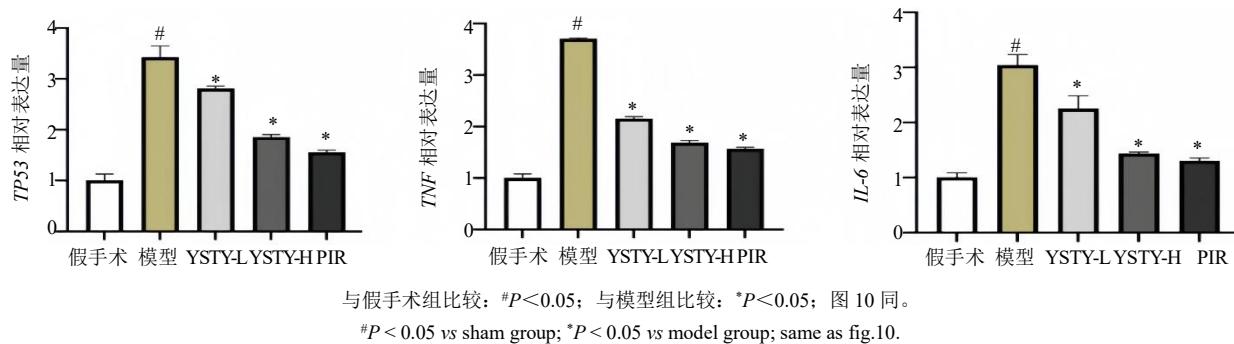
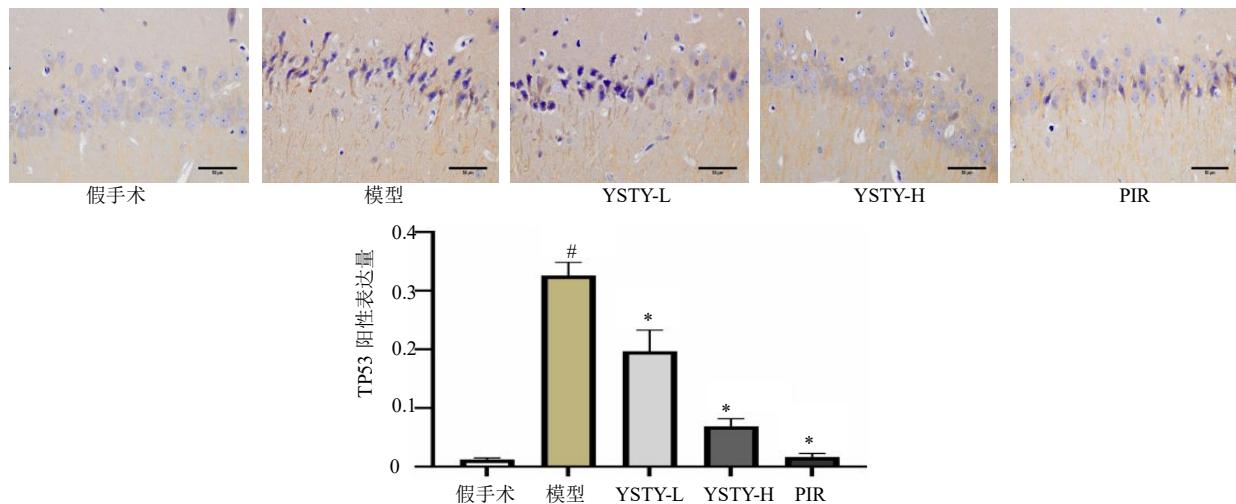
如图 10 所示,与假手术组相比,模型组 *TP53* 阳性表达增加 ( $P<0.05$ ),相较于模型组,各给药组 *TP53* 阳性表达降低 ( $P<0.05$ ),其中 YSTY-H 和 PIR 组降低最为显著。

#### 5 讨论

VD 属中医学“痴呆”“健忘”范畴,病机多为本虚标实,以脏腑气血亏虚为本,瘀阻脑窍为标。因其病理机制复杂,临床治疗仍面临严峻挑战。中医药强调整体调节与多靶点干预,为 VD 的防治提供了独特思路<sup>[11]</sup>。药食同源类中药因其“药性平和、安全易用”的独特优势<sup>[12]</sup>,在 VD 的长期管理与早期干预中展现出重要潜力,更契合慢性病需长期调护的特点。

本研究基于数据挖掘及关联规则分析,筛选出黄芪-当归、黄芪-桃仁、黄芪-山茱萸等治疗 VD 的核心药对,综合文献报道<sup>[13-16]</sup>和预实验结果,最终组成药食同源复方(黄芪 30 g、当归 10 g、桃仁 10 g、山茱萸 15 g)。该组方遵循“益气活血、补肾通络”治法,其中黄芪为君,性味甘温,大补脾肺之气,有益气升阳、推动血行之功;当归、山茱萸为臣,当归养血活血,与黄芪构成当归补血汤之经典配伍,益气生血<sup>[17-18]</sup>;山茱萸补肝肾、益髓填精,与黄芪共奏脾肾双补之效。桃仁为佐,活血化瘀,通达经络,并防滋腻碍胃,体现“通补兼施”思路<sup>[19]</sup>。全方配伍相辅相成,契合 VD “虚、瘀、浊”交织的核心病机<sup>[16]</sup>。

通过网络药理学分析,预测该药食同源复方可能通过槲皮素、山柰酚等活性成分作用于 *TP53*、*TNF*、*AKT1*、*IL-6* 等多个靶点,通过调节脂质和动脉粥样硬化信号通路、AGE-RAGE 信号通路、PI3K-Akt 及 MAPK 信号通路等形成多维度调控网络,达

图 9 各组大鼠海马组织 TP53、TNF 及 IL-6 mRNA 水平 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )Fig. 9 TP53, TNF and IL-6 mRNA levels in hippocampal tissue of rats in each group ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )图 10 免疫组化法检测各组大鼠海马组织 TP53 阳性表达 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ ; 标尺=50 μm, ×400)Fig. 10 Immunohistochemical assay of positive expression of TP53 in hippocampal tissues of rats in each group ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ ; scale bar = 50 μm, × 400)

到治疗 VD 的目的, 具有多成分-多靶点-多通路的特点。分子对接表明, 方中槲皮素、山柰酚等主要活性成分与上述靶点具有较强的结合活性, 提示其可能是药效物质基础。据此开展体内验证, 明确该方可能通过下调海马组织 TP53、TNF- $\alpha$ 、IL-6 mRNA 表达及 TP53 蛋白水平, 抑制神经炎症、改善线粒体超微结构与突触可塑性, 从而改善 VD 大鼠学习记忆能力。

上述发现与此前的研究具有一定延续性, 即以黄芪为君的益肺宣肺降浊方可通过调控 PI3K/Akt、MAPK 等通路介导的炎症与应激反应发挥抗 VD 作用<sup>[20]</sup>。此外, 有研究表明药食同源方中的槲皮素作为一种天然黄酮类化合物, 可降低神经炎症, 减少神经细胞凋亡, 增强神经元自噬, 从而缓解海马神经损伤, 改善 VD 大鼠的学习记忆功能, 发挥神经保护作用<sup>[21]</sup>。此外, 山柰酚有抗炎和抗氧化作

用, 可减轻神经炎症和血脑屏障功能障碍, 减少神经元凋亡, 有助于脑缺血大鼠的功能恢复<sup>[22-23]</sup>。这些证据共同提示, 槲皮素和山柰酚可能是本药食同源方发挥神经保护作用的重要物质基础, 但其确切贡献及具体作用路径仍有待后续研究进一步解析与确认。

此外, 本研究从分子层面揭示了药食同源方关键成分与 VD 相关靶点的相互作用机制。TP53 通过介导  $\beta$ -淀粉样蛋白 1-42 (amyloid  $\beta$ -protein 1-42, A $\beta$ <sub>1-42</sub>) 引发的神经毒性在阿尔茨海默病中起重要作用<sup>[24]</sup>。值得注意的是, 脑淀粉样血管病或脑血管中的 A $\beta$  沉积与血管性认知障碍有关, 这表明 TP53 可能在 VD 的发病机制中也扮演新的角色<sup>[25-26]</sup>。本研究首次发现药食同源方中核心成分槲皮素可通过形成氢键稳定 TP53 构象, 这为解释其神经保护作用提供了结构生物学证据。

另一方面, AKT1 作为 PI3K/Akt 信号通路中的关键激酶, 其活性下降与 VD 模型中细胞凋亡增加和抗氧化能力减弱密切相关<sup>[27-28]</sup>。激活 AKT1 不仅可抑制神经元凋亡, 还可能通过调节哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号促进小胶质细胞由促炎的 M1 型向抗炎的 M2 型极化, 从而减轻神经炎症并改善认知<sup>[29]</sup>。TNF- $\alpha$  作为多效性炎症调控核心介质, 介导免疫应答、炎症级联反应及程序性细胞死亡等病理生理过程<sup>[30]</sup>。研究表明, TNF- $\alpha$  水平与认知之间存在密切的联系, 携带 TNF- $\alpha$  T 等位基因的个体患 VD 的风险较高<sup>[31]</sup>, 且 VD 大鼠的海马组织中 TNF- $\alpha$  水平显著高于正常大鼠<sup>[32]</sup>。此外, IL-6 作为炎症介质, 在 VD 的发展中起重要作用, 在患者脑部及外周组织中高水平表达, 导致神经元损伤甚至死亡, 进而加速认知功能衰退<sup>[33-34]</sup>。由此可见, 上述核心靶点调控细胞生长、增殖、炎症反应等在 VD 发病机制中发挥作用, 基于核心靶点的药食同源类中药挖掘对 VD 防治具有重要潜在价值。本研究体内实验结果表明, 药食同源方可显著下调 VD 大鼠海马体内 TP53、TNF- $\alpha$ 、IL-6 的 mRNA 表达及 TP53 蛋白水平, 且这一效应在高剂量组尤为显著, 呈现出一定的剂量相关性。该结果不仅验证了网络药理学预测的可靠性, 也表明该方可能通过同时抑制炎症反应、调控细胞凋亡与修复线粒体功能, 综合改善 VD 的病理环境。

本研究以吡拉西坦为阳性对照药, 该药是临床常用促智药物<sup>[35]</sup>, 疗效明确, 但作用靶点单一、不良反应较多<sup>[36]</sup>。相比之下, 药食同源方具有多靶点、多通路协同的特点, 可明显改善 VD 大鼠学习记忆能力, 且在抗神经炎症、保护线粒体及突触可塑性等方面表现出综合优势, 兼具较高安全性, 适合长期干预与早期预防。化学药物起效快、作用强, 中药复方则强调整体调节和远期疗效, 二者各有优势。此外, 在剂量选择方面, 本研究对药食同源方设低、高剂量组, 高剂量组在行为学和分子指标上均优于低剂量组, 呈量效趋势, 提示临床可考虑在安全范围内采用较高剂量以提升疗效。

综上所述, 本研究整合数据挖掘、网络药理学及实验验证, 阐明药食同源方(黄芪、当归、桃仁、山茱萸)可通过调控 TP53、TNF- $\alpha$ 、IL-6 等核心靶点, 抑制神经炎症、修复神经元超微结构, 从而改善 VD 大鼠认知功能。该方兼具多靶点干预优势和

较高的安全性, 为 VD 的防治提供了实验依据和候选策略。未来研究将进一步聚焦其量效关系及临床转化价值的研究。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Hosoki S, Hansra G K, Jayasena T, et al. Molecular biomarkers for vascular cognitive impairment and dementia [J]. *Nat Rev Neurol*, 2023, 19(12): 737-753.
- [2] Jia L F, Du Y F, Chu L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: A cross-sectional study [J]. *Lancet Public Health*, 2020, 5(12): e661-e671.
- [3] Rundek T, Tolea M, Arikó T, et al. Vascular cognitive impairment (VCI) [J]. *Neurotherapeutics*, 2022, 19(1): 68-88.
- [4] 曾佑燕, 李欣颖, 周莉, 等. 基于多维数据挖掘药食同源类中药治疗糖尿病足的用药规律及分子机制 [J]. 中草药, 2024, 55(4):1255-1267.
- [5] 胡杨, 赵勉, 邱雨轩, 等. 药食同源中药铁皮石斛的研究进展 [J]. 南京中医药大学学报, 2024, 40(1): 94-108.
- [6] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 1-404.
- [7] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草(第 2~27 卷) [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999.
- [8] 杨欣, 符晋, 蒋萃, 等. 基于网络药理学及实验验证研究半夏白术天麻汤治疗癫痫的机制 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2025, 27(3): 776-791.
- [9] 卓桂锋, 陈炜, 张金枝, 等. 益肺宣肺降浊方抗血管性痴呆的作用机制研究 [J]. 中国药房, 2024, 35(18): 2207-2212.
- [10] 黄德庆, 任昕怡, 陈炜, 等. 益肺宣肺降浊方调控 miR-485/AIM2 炎症小体途径治疗血管性痴呆的机制研究 [J]. 海南医科大学学报, 2025, 31(17): 1281-1291.
- [11] 姜晓璇, 蔡静, 吴远华, 等. 近 5 年中医药防治血管性痴呆实验研究进展 [J]. 世界中医药, 2024, 19(11): 1680-1685.
- [12] Yao B, Zhang M, Zhao S, et al. Research and utilization status of *Lophatherum gracile*: A medicinal and food homologous plant [J]. *Chin Herb Med*, 2025, 17(2): 261-278.
- [13] 石娅, 刘文, 刘兴德, 等. 基于 PI3K/Akt 信号通路探究当归补血汤干预大鼠实验性脑缺血再灌注损伤的作用机制 [J]. 中草药, 2022, 53(16): 5052-5065.
- [14] 刘彦宏, 丛树园, 武凤, 等. 补阳还五汤通过调节炎症因子防治血管性痴呆的研究进展 [J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(5): 749-753.
- [15] 吴万丰, 聂慧芳, 胡立娟, 等. 补阳还五汤对缺血性脑卒中气虚血瘀证大鼠肠道菌群及其血浆代谢产物的影响

- 响 [J]. 中草药, 2021, 52(1): 118-128.
- [16] 王雪可, 崔应麟, 马瑞红, 等. 基于数据挖掘的中药治疗血管性痴呆组方用药规律分析 [J]. 中医药通报, 2022, 21(6): 46-49.
- [17] 彭涛, 张慧, 杨一帆, 等. 黄芪治疗血管性痴呆药理机制研究进展 [J]. 中国医药, 2024, 19(2): 297-302.
- [18] 刘宗欣, 李孟韩, 万婷, 等. 当归补血汤治疗血管性痴呆作用机制网络药理学研究 [J]. 中国药业, 2023, 32(20): 58-64.
- [19] 蔡茜. 基于网络药理学探讨补阳还五汤治疗血管性痴呆的实验研究 [D]. 南宁: 广西中医药大学, 2023.
- [20] 陈炜, 朱小敏, 胡跃强, 等. 益肺宣肺降浊方通过EGFR 调节 PI3K/Akt-MAPK/Erk 通路改善血管性痴呆大鼠的记忆 [J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(8): 46-50.
- [21] 唐森, 方建, 高立功, 等. 基于 PINK1/Parkin 通路研究槲皮素减轻血管性痴呆大鼠海马神经元损伤的作用机制 [J]. 中草药, 2022, 53(20): 6529-6535.
- [22] 张丽阳, 孙军, 陈迪. 山奈酚抑制脑缺血/再灌注大鼠的脑损伤、炎症、氧化应激和凋亡 [J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2022, 31(4): 381-386.
- [23] Li W H, Cheng X, Yang Y L, et al. Kaempferol attenuates neuroinflammation and blood brain barrier dysfunction to improve neurological deficits in cerebral ischemia/reperfusion rats [J]. *Brain Res*, 2019, 1722: 146361.
- [24] Soelter T M, Howton T C, Clark A D, et al. Altered Glia-neuron communication in Alzheimer's disease affects WNT, p53, and NFkB signaling determined by snRNA-seq [J]. *bioRxiv*, 2024, doi: 11.29.569304.
- [25] Wu C Y, Li F L, Han G S, et al. A $\beta$ (1-42) disrupts the expression and function of KLF2 in Alzheimer's disease mediated by p53 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 431(2): 141-145.
- [26] Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia [J]. *Neuron*, 2013, 80(4): 844-866.
- [27] Liu X, Yao L W, Ye X Y, et al. Danggui-Shaoyao-San (DSS) ameliorating cognitive impairment in ischemia-reperfusion vascular dementia mice through miR-124 regulating PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Brain Res*, 2024, 1845: 149135.
- [28] Guan T Y, Xiao Y N, Xie X H, et al. Dulaglutide improves gliosis and suppresses apoptosis/autophagy through the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in vascular dementia rats [J]. *Neurochem Res*, 2023, 48(5): 1561-1579.
- [29] 李龙春, 李晓晔, 杜小华. 针刺通过调控 PI3K/Akt/mTOR 通路改善血管性痴呆大鼠认知功能的机制研究 [J]. 针刺研究, 2021, 46(10): 851-856.
- [30] Li W Q, Liu Q Q, Shi J C, et al. The role of TNF- $\alpha$  in the fate regulation and functional reprogramming of mesenchymal stem cells in an inflammatory microenvironment [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1074863.
- [31] McCusker S M, Curran M D, Dynan K B, et al. Association between polymorphism in regulatory region of gene encoding tumour necrosis factor alpha and risk of Alzheimer's disease and vascular dementia: A case-control study [J]. *Lancet*, 2001, 357(9254): 436-439.
- [32] Belkelfa M, Beder N, Mouhoub D, et al. The involvement of neuroinflammation and necroptosis in the hippocampus during vascular dementia [J]. *J Neuroimmunol*, 2018, 320: 48-57.
- [33] Poh L, Sim W L, Jo D G, et al. The role of inflammasomes in vascular cognitive impairment [J]. *Mol Neurodegener*, 2022, 17(1): 4.
- [34] Sudduth T L, Weekman E M, Price B R, et al. Time-course of glial changes in the hyperhomocysteinemia model of vascular cognitive impairment and dementia (VCID) [J]. *Neuroscience*, 2017, 341: 42-51.
- [35] 王萍, 杨骏, 孔钰, 等. 基于海马 Mst1/NF- $\kappa$ B p65 通路探讨化瘀通络灸对血管性痴呆大鼠学习记忆能力的影响 [J]. 中国针灸, 2025, 45(1): 53-60.
- [36] 郭会青, 黄静. 277 例吡拉西坦口服制剂不良反应报告分析 [J]. 临床医药实践, 2024, 33(8): 596-599.

[责任编辑 潘明佳]