



今日药学

Pharmacy Today

ISSN 1674-229X, CN 44-1650/R

《今日药学》网络首发论文

题目：网络药理学探讨人参防治阿尔茨海默病的物质基础及作用机制
作者：李汉成，朱春梅，曾茗，蒋昭，莫志贤，霍慧灵
网络首发日期：2023-06-13
引用格式：李汉成，朱春梅，曾茗，蒋昭，莫志贤，霍慧灵. 网络药理学探讨人参防治阿尔茨海默病的物质基础及作用机制[J/OL]. 今日药学.
<https://kns.cnki.net/kcms2/detail/44.1650.r.20230612.1740.004.html>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

网络药理学探讨人参防治阿尔茨海默病的物质基础及作用机制

李汉成¹, 朱春梅¹, 曾茗¹, 蒋昭¹, 莫志贤², 霍慧灵^{3*} (1. 肇庆学院食品与制药工程学院, 广东 肇庆 526061; 2. 南方医科大学中医药学院, 广东 广州 510515; 3. 广州市药检所一分所, 广东 广州 510160)

摘要：目的 网络药理学探讨人参防治阿尔茨海默病(AD)的物质基础及作用机制。**方法** 通过中药系统药理学分析数据库(TCMSP)及文献检索获取人参防治AD的活性成分及其相关作用靶点; Cytoscape3.9.0构建蛋白与蛋白相互作用(PPI)网络、药物-靶标-疾病网络,运用DAVID数据库进行GO和KEGG分析。**结果** 经网络药理学分析筛选得到脱氧三尖杉酯碱、吉九里香碱、五味子酯乙及人参二醇等17个活性成分,获取STAT3、MAPK3、JAK1、TYK2及MAP2K1等387个药物-疾病共同作用靶点。GO分析发现这些靶点主要涉及蛋白质磷酸化等999条生物学过程、质膜等138个细胞组分及蛋白激酶活性等245个分子功能;KEGG分析显示上述靶点主要富集于神经活性配体-受体相互作用、癌症的途径及钙信号等167条生物学通路。**结论** 本研究揭示了人参活性成分以协同方式多靶点、多途径防治AD的作用机制,可为临床安全有效用药提供重要依据。

关键词：网络药理学; 人参; 阿尔茨海默病; 靶点; 信号通路
中图分类号: R285

Exploring the Material Basis and Mechanism of Ginseng in the Treatment of Alzheimer's Disease Based on Network Pharmacology

LI Hancheng¹, ZHU Chunmei¹, ZENG Ming¹, JIANG Zhao¹, MO Zhixian², HUO Huiling³ (1. School of Food and Pharmaceutical Engineering, Zhaoqing University, Zhaoqing, Guangdong 526061, China; 2. School of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China; 3. Guangzhou Institute of Pharmaceutical Inspection, Branch 1, Guangzhou, Guangdong 510160, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE This study investigated the material basis and mechanism of action of ginseng in the prevention and treatment of Alzheimer's disease (AD) using network pharmacology. **METHODS** The active components of ginseng and their related targets were obtained through the TCMSP database and literature search. The protein-protein interaction (PPI) network and drug-target-disease network of ginseng involved in AD were constructed using Cytoscape 3.9.0, and GO analysis and pathway enrichment analysis were performed using the DAVID database. **RESULTS** The network pharmacology analysis was used to screen 17 active ingredients of ginseng, including Deoxyharringtonine, Girinimbine, Gomisins B and Panaxadiol, and 387 drug targets, including STAT3, MAPK3, JAK1, TYK2 and MAP2K1. GO analysis revealed that these targets were mainly involved in 999 biological processes such as protein phosphorylation, 138 cellular components such as plasma membrane and 245 molecular functions such as protein kinase activity; KEGG analysis showed that the above targets were mainly enriched in 167 biological pathways such as neuroactive ligand-receptor interactions, cancer pathways and calcium signaling. **CONCLUSION** This study reveals the mechanism of action of ginseng active ingredients through a synergistic approach based on multiple targets and pathways to prevent and treat AD, which may provide an important basis for safe and effective clinical use.

KEYWORDS: network pharmacology; Ginseng; Alzheimer's disease; target; signaling pathway

基金项目：国家自然科学基金资助项目(81873030); 广东省重点领域研发计划基金资助项目(2021B0707010008); 广东省科技厅农村科技特派员课题资助项目(KTP20200176); 广东省教育厅青年创新人才基金资助项目(2017GkQNCX103); 肇庆市科技计划基金资助项目(2022040314001); 肇庆学院博士科研启动基金资助项目(220003); 肇庆学院科研基金资助项目(QN202224); 肇庆学院大学生创新创业训练计划资助项目(X202210580146)

作者简介：李汉成, 博士研究生, 主管药师、讲师, 研究方向: 中药药理

通信作者：霍慧灵, 主管药师, 研究方向: 中药药理, E-mail: 287351279@qq.com

阿尔兹海默症 (Alzheimer's disease, AD), 作为一种在老年人群中发病率较高的疾病, 临床表现为记忆力下降、口齿不清甚至失语、不认识亲人、行动迟缓、性格变得判若两人等症状^[1], 晚期 AD 患者因生活自理能力下降容易引起各类并发症, 在我国人口老龄化日趋严重的大环境下, 给我们的医疗保障系统等都带来了沉重负担。目前关于 AD 的致病因素, 有 A β 蛋白沉积^[2], 自由基损伤学说、Tau 蛋白学说、遗传学说等为大多数人所认可^[3], 尤其淀粉样蛋白质级联假说^[4], 因淀粉样前体蛋白(APP)异常代谢, 大量的 A β 产生并发生聚集形成淀粉样斑块, 最终导致神经毒性产生。也有研究发现 AD 发病的重要原因由一些特定的致病基因造成的, 如早老素 1/2(PSEN1/2)、载脂蛋白 E (Apo E)、基因家族(Park)等^[5]。

西医治疗主要从加强中枢胆碱能活动和减少 β -淀粉蛋白沉积 2 个方面进行治疗, 但效果甚微^[6], 而传统中医药具有多成分、多靶点、多途径的独特优势, 其中大家熟知的人参具有安神益智的功效, 对中枢神经系统具有兴奋作用, 能增强机体对各种有害刺激的反应能力, 加强机体适应性^[7]。基于目前关于 AD 的发病机制研究处于探索待完全明确阶段, 西医临床缺乏良好的治疗药物, 人参治疗 AD 的作用机制尚未完全阐明, 因此, 本研究采用网络药理学方法筛选人参治疗 AD 的有效成分, 确定作用靶点及其作用机制, 以为中医药临床治疗 AD 提供有价值的参考信息。已经有研究人员运用生物信息学角度探讨丹参-川芎药在治疗阿尔茨海默病的时候发挥什么作用^[8], 但是较少实验者从生物信息学角度探讨人参治疗阿尔茨海默病的通路。

1 材料与方法

1.1 数据库与软件的引用

本文网络药理学所用到的数据库及软件, 如表 1 所示。

表 1 网络药理学相关软件及数据库

数据库/软件	网址
TCMSP 数据库	http://tcmspw.com/index.php
Pubchem 数据库	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/
Swiss Target Prediction 数据库	http://www.swisstargetprediction.ch/
Gene Cards 数据库	http://www.genecards.org/
String 数据库	https://string-db.org
Venny 2.1.0	https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny
DAVID 数据库	https://david.ncifcrf.gov/
微生信	www.bioinformatics.com.cn
Cytoscape 3.9.0	软件

1.2 人参活性成分筛选及靶点预测

人参成分信息来源于中药系统药理学数据库^[9](TCMSP), 本研究借助 TCMSP 提供的化合物药代动力学 (ADME) 信息包括分子质量 (MW)、口服生物利用度 (OB)、类药性 (DL)、血脑屏障(BBB)等对每个化合物进行筛选, 以 ADME(OB \geq 30%和 DL \geq 0.18)为筛选条件^[10], 筛选出的化合物通过有机小分子生物活性数据库 (Pubchem) 对结构式进行标准化查询并获取化合物的 SMILES 表达式, 经预测小分子靶点的数据库 (Swiss Target Prediction) ^[11,12]获取人参活性成分的靶点信息。

1.3 人参防治 AD 靶点获取及人参-活性成分-AD 靶点网络图构建

AD 靶点来源于 Gene Cards 数据库, 利用 Venny 2.1.0 绘制人参相关靶点与 AD 靶点间的相互作用韦恩图, 得到疾病靶点与人参化合物成分所共有的基因集, 即为人参防治 AD 的潜在作用靶点。使用 Cytoscape 3.9.0 构建人参-活性成分-AD 靶点网络, 利用 “Network Analyzer” 功能对网络图进行拓扑分析。

1.4 蛋白与蛋白相互作用 (PPI) 网络图构建

将人参与 AD 的交集靶点导入 STRING 数据库^[11], 以最高置信度、显示基因名、隐藏不相关节点为条件, 以 number of clusters 为 3 构建 PPI 网络图, 并应用 Cytoscape 3.9.0 对 PPI 网络进行拓扑分析, 根据 degree 值的大小调节节点大小和颜色深浅, 分析关键靶点的药理作用。

1.5 GO、KEEG 的富集及药物-成分-靶点-通路-疾病图的构建

将人参与 AD 的交集靶点导入使用注释、可视化和集成发现数据库 (DAVID), 以

OFFICIAL_GENE_SYMBOL、Homo sapiens 和 Gene List 为条件，对交集进行基因本体（GO）和京都基因与基因组百科全书（KEEG）富集研究，在微生信中制作 GO，Pathway 富集结果气泡图。取 KEGG_PATHWAY 文件中的前 20 条通路，运用 Cytoscape 3.9.0 构建药物-成分-靶点-通路-疾病图。

2 结果

2.1 人参活性成分虚拟筛选

利用 TCMSP 共筛选出人参活性成分 21 个（见表 2），其中 5 个活性成分 Aposiopolamine、Ginsenoside-Rh4、malkangunin、alexandrin、ginsenoside Rg5 未找到 Isomeric SMILES 或者靶标蛋白，将剩余 17 个活性成分（Probability≤0）的靶点信息删除，共获得预测靶点 904 个，删除重复值共获得 496 个。

表 2 人参化学成分及 ADME 参数

分子编号	分子英文名	分子中文名	分子质量	口服利用率/%	血脑屏障	类药性
MOL002879	Diop	邻苯二甲酸酯	390.62	43.59	0.26	0.39
MOL000449	Stigmasterol	豆甾醇	412.77	43.83	1	0.76
MOL000358	beta-sitosterol	β-谷甾醇	414.79	36.91	0.99	0.75
MOL003648	Inermin	马卡因	284.28	65.83	0.36	0.54
MOL000422	kaempferol	山萘酚	286.25	41.88	-0.55	0.24
MOL004492	Chrysanthemaxanthin	菊黄质	584.96	38.72	-0.98	0.58
MOL005308	Aposiopolamine	阿朴天仙子碱	271.34	66.65	0.4	0.22
MOL005314	Celabenzine	南蛇藤苄酰胺	379.55	101.88	0.05	0.49
MOL005317	Deoxyharringtonine	脱氧三尖杉酯碱	515.66	39.27	-0.25	0.81
MOL005318	Dianthramine	石竹胺	289.26	40.45	-0.97	0.2
MOL005320	arachidonate	花生四烯酸	304.52	45.57	0.58	0.2
MOL005321	Frutinone A	灌木远志酮 A	264.24	65.9	0.46	0.34
MOL005344	ginsenoside rh2	人参皂苷 Rh2	622.98	36.32	-1.38	0.56
MOL005348	Ginsenoside-Rh4	人参皂苷 Rh4	458.8	31.11	-0.18	0.78
MOL005356	Girinimbin	吉九里香碱	263.36	61.22	1.22	0.31
MOL005357	Gomisin B	五味子酯乙	514.62	31.99	0.18	0.83
MOL005376	Panaxadiol	人参二醇	460.82	33.09	0.23	0.79
MOL005384	suchilactone	苏齐内酯	368.41	57.52	0.28	0.56
MOL005399	alexandrin	胡萝卜甙	414.79	36.91	0.88	0.75
MOL005401	ginsenoside Rg5	人参皂苷 Rg5	442.8	39.56	0.21	0.79
MOL000787	Fumarine	蓝革碱	353.4	59.26	-0.13	0.83

2.2 人参活性成分防治 AD 靶点获取

在 Gene Cards 数据库中得到 AD 相关性靶基因 10 000 个，结合人参活性成分的 496 个靶点，用 Venny 2.1.0 绘制药物—疾病靶点的韦恩图（见图 1），共获得 387 个共同靶点，即人参防治 AD 的关键靶点。

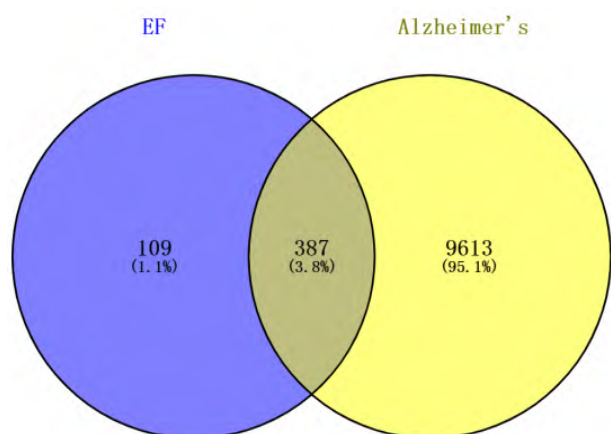


图 1 人参活性成分与 AD 的靶点图

注：EF 代表人参活性成分的靶点，Alzheimer's 代表 AD 的靶点，重叠部分为两者共同靶点

2.3 人参-活性成分-AD 靶点网络分析

借助 Cytoscape 3.9.0 构建人参-活性成分-AD 靶点网络图（图 2）并进行分析，该网络共有 405 个节点（节点代表中药活性化合物和相对应的靶点）、751 条边（边代表活性化合物和靶蛋白的相互作用关系）。在 Node Table 文件（表 3）中以 Degree 值降序选取前 20 个，研究得到脱氧三尖杉酯碱、吉九里香碱、南蛇藤苄酰胺、花生四烯酸、苏齐内酯、五味子酯乙、人参二醇、豆甾醇、 β -谷甾醇、蓝葎碱有 31 个节点以上，脱氧三尖杉酯碱达到 91 个节点与交集基因的关系最密切。

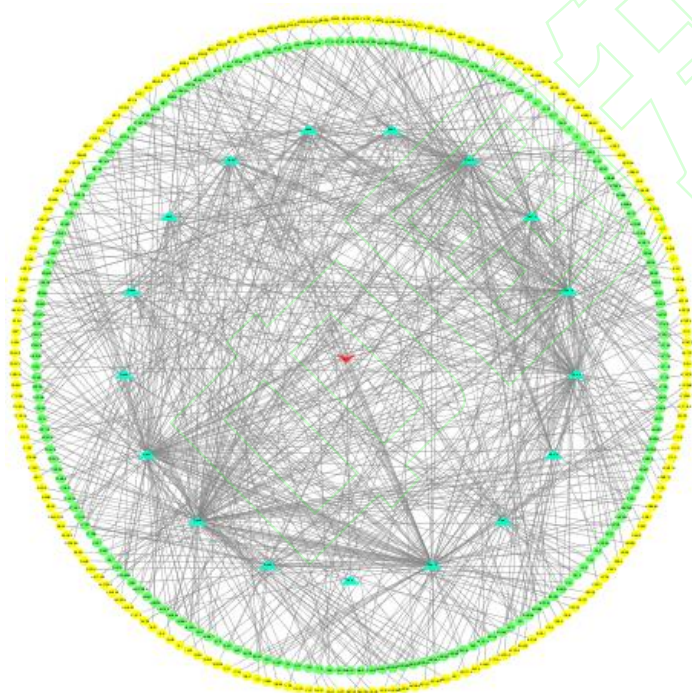


图 2 人参-活性成分-AD 靶点网络图

注：由外至内，第一层代表 0-1 个节点的 199 个基因；第二层代表 2-108 个节点的 188 个基因；第三层代表人参的 17 种活性成分；中心的“三角形”代表中药人参。

表 3 人参治疗 AD 关键化合物的基本信息

分子编号	分子英文名	分子中文名	度值
MOL005317	Deoxyharringtonine	脱氧三尖杉酯碱	91
MOL005356	Girinimbina	吉九里香碱	88
MOL005314	Celabenzine	南蛇藤苄酰胺	82

MOL005320	arachidonate	花生四烯酸	79
MOL005384	suchilactone	苏齐内酯	78
MOL005357	Gomisin B	五味子酯乙	67
MOL005376	Panaxadiol	人参二醇	42
MOL000449	Stigmasterol	豆甾醇	39
MOL000358	beta-sitosterol	β -谷甾醇	39
MOL000787	Fumarine	蓝草碱	32

2.4 人参防治 AD 的 PPI 蛋白互作网络分析

将 387 个人参防治 AD 的关键靶点导入 String 数据库获取这些靶点的 PPI 图（见图 3，局部聚类系数：0.373；边数：1266；节点数：387；期望边数：537；平均节点度：6.54；PPI 富集 P 值： $<1.0 \times 10^{-16}$ ）。经 Cytoscape 3.9.0 软件“MCODE”插件分析 PPI 图得到 13 个子网络^[13]，选择联系最强的第 1 个子网络（见图 4），分析得到 22 个基因及其参数，Seed 基因是 TYK2（见表 4）。经 Cytoscape 3.9.0 软件的“cytoHubba”插件分析 PPI 图得到的前 10 个核心基因（见图 5）。

由图 5 分析发现，信号转导与转录活化因子 3(STAT3)、丝裂原激活蛋白激酶 3(MAPK3)、丝裂原激活蛋白激酶 1(MAPK1)、蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型 11(PTPN11)、淋巴细胞特异性蛋白酪氨酸激酶(LCK)、Janus 酪氨酸蛋白激酶 1 (JAK1)、Janus 酪氨酸蛋白激酶 3 (JAK3)、Janus 酪氨酸蛋白激酶 2 (JAK2)、酪氨酸激酶 2 (TYK2)、双重特异性丝裂原活化蛋白激酶激酶 1 (MAP2K1)等重要节点 Score 值大于 175 812，推测以上节点可能对人参 AD 的治疗发挥重要的作用。

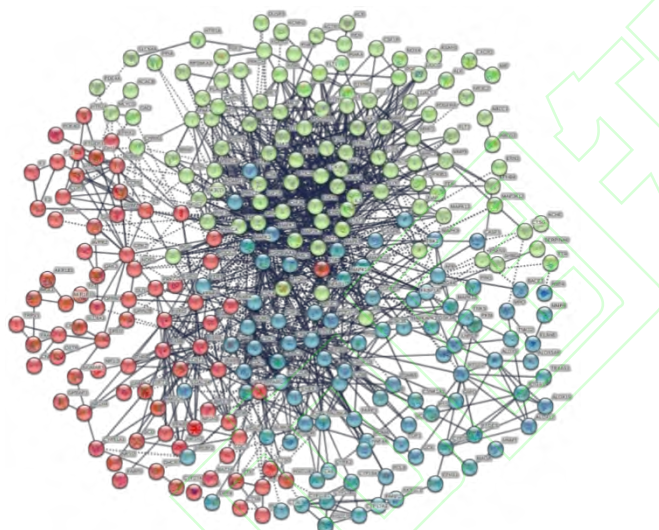


图 3 人参防治 AD 的关键靶点 PPI 图

注：红色代表相互联系密切的 122 个靶点为 Cluster1；绿色代表相互联系密切的 155 个靶点为 Cluster2；蓝色代表相互联系密切的 110 个靶点为 Cluster3。

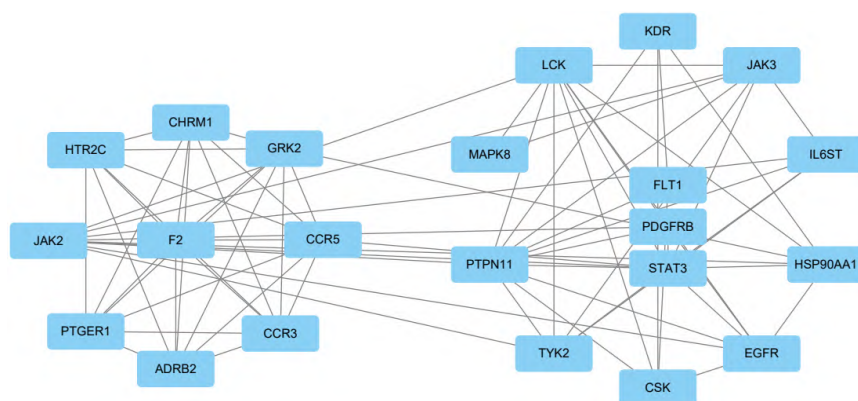


图 4 PPI 的子网络图

注：长方形代表基因名，线条代表基因之间的联系，线条越密集表示联系越密切。

表 4 22 个基因及其参数

MCODE 数据库分值	靶基因名称	MCODE 数据库分值	靶基因名称
7.79	PTPN11	7.00	FLT1
7.00	CCR5	7.00	CHRM1
8.67	TYK2	7.00	CCR3
7.52	LCK	6.95	STAT3
7.00	HTR2C	7.82	IL6ST
7.00	ADRB2	7.00	CSK
7.61	JAK2	7.00	MAPK8
8.00	HSP90AA1	7.00	PTGER1
7.00	KDR	7.84	EGFR
7.00	F2	7.45	JAK3
7.00	GRK2	7.00	PDGFRB

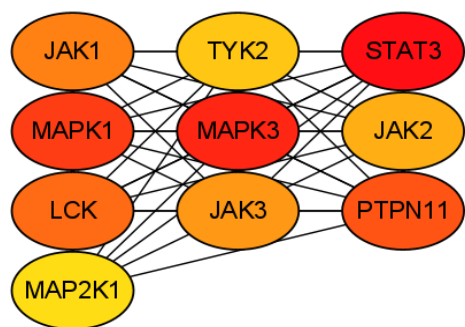


图 5 前 10 个核心基因之间的相互作用

注：颜色的深浅代表核心基因的重要程度，线条代表基因之间的联系，线条越多表示联系越密切。

2.5 GO、KEEG 富集分析

将 387 个人参防治 AD 的关键靶点导入 DAVID 数据库，获得显著富集的 1 382 个 GO 条目（BP 999 个，CC 138 个，MF 245 个），分别取 GO-BP（生物学过程）、GO-CC（细胞组分）、GO-MF（分子功能）中的前 10 个条目，结果提示，生物过程(BP)主要参与蛋白质磷酸化、肽丝氨酸磷酸化、蛋白质自身磷酸化等；细胞组分（CC）主要涉及质膜整体成分、质膜、膜筏等^[14]；分子功能（MF）主要与蛋白激酶活性、蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性、ATP 结合等相关（见图 6）。

KEGG 通路富集分析共得到 KEGG 信号通路 167 条，因富集条目较多难以完全显示，以 FDR 为标准由小到大排序后选取前 20 条，前 20 条信号通路可以分为 3 大类，分别为人类疾病、细胞过程及内环境信息过程（见图 7）。结果显示，较多的靶点被富集到神经活性配体-受体相互作用、癌症的途径、钙信号通路、前列腺癌和 B 型肝炎等信号通路。

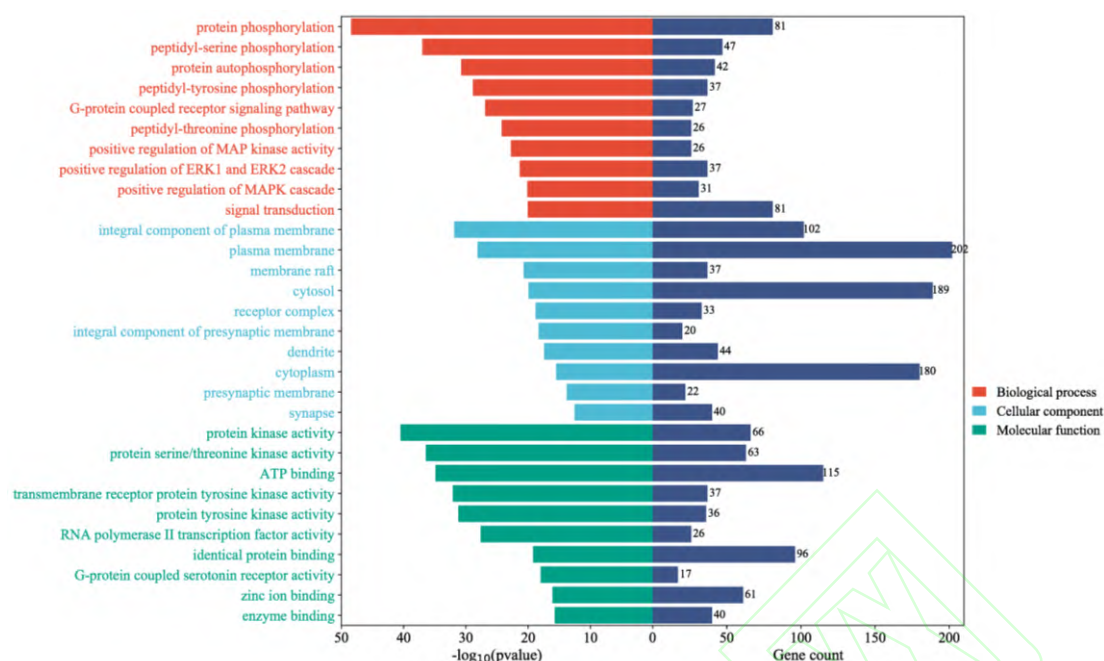


图 6 前 10 个 GO (BP, CC, MF) 条目富集分析图

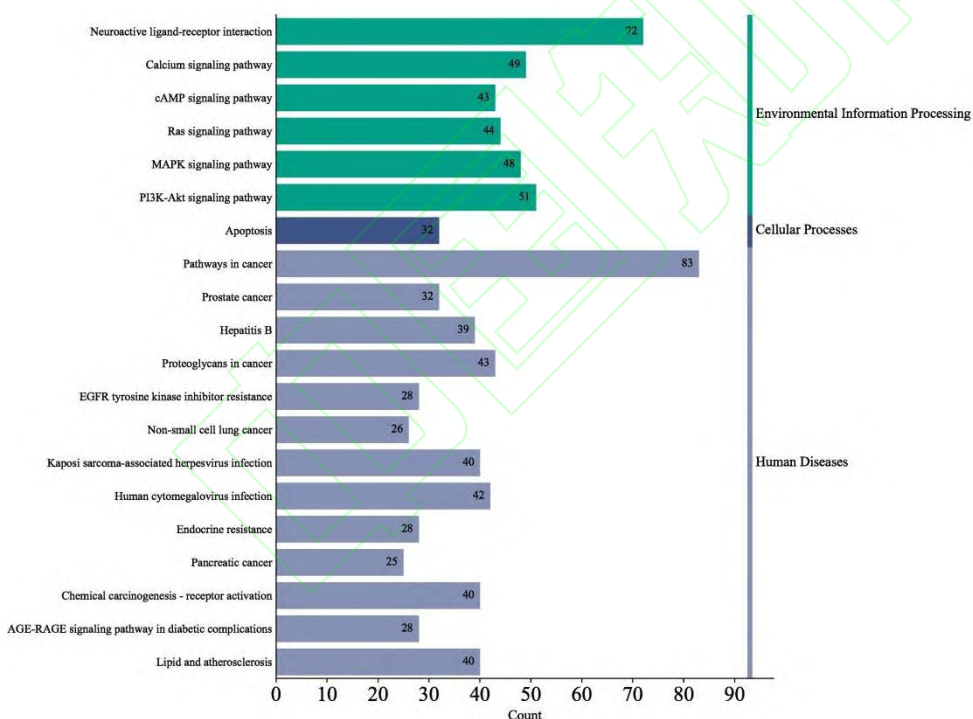


图 7 前 20 个 KEGG 信号通路富集分析图

2.6 人参-活性成分-关键靶点-信号通路-AD

利用 Cytoscape 3.9.0 绘制人参-活性成分—关键靶点—信号通路-AD 网络总图(见图 8)。从左到右, 由 17 个“菱形”组成的第 1 个圆, 代表人参的 17 个活性成分, 分别是 Ren1 为邻苯二甲酸二异辛酯、Ren2 为豆甾醇、Ren3 为 β -谷甾醇、Ren4 为马卡因、Ren5 为山萘酚、Ren6 为菊黄质、Ren7 为南蛇藤 苄酰胺、Ren8 为脱氧三尖杉酯碱、Ren9 为石竹胺、Ren10 为花生四烯酸、Ren11 为灌木远志酮 A、Ren12 为人参皂苷 rh2、Ren13 为吉九里香碱、Ren14 为五味子酯乙、Ren15 为人参二醇、Ren16 代表苏齐内酯、Ren17 为蓝草碱, 圆中心“三角形”代表中药人参; 由 20 个“菱形”组成的第 2 个圆代表与 AD 密切

相关的 20 条信号通路，圆中心“三角形”表示疾病 AD。下方 387 个“长方形”表示中药人参和疾病 AD 共同作用的靶点。由图可知，人参的多个活性成分可作用于与 AD 密切相关的靶点，进而影响相关信号通路及生物过程，发挥治疗 AD 的作用。

运用 CytoNCA 插件以 Degree 值为条件分别获得 Degree 值前 30 的人参-活性成分-关键靶点-信号通路-AD 图的子网络(见图 9)和 Degree 值前 20 的人参-活性成分-关键靶点-信号通路-AD 图的子网络(见图 10)。人参的成分主要作用于 BCL2L1 (Bcl-2 样蛋白 1)、MDM2 (泛素蛋白连接酶)、ADORA1 (腺苷受体)、CRHR1 (促肾上腺皮质激素释放因子受体 1)、HTR2A (5 羟色氨酸受体 2A)、AR (雄激素受体)、FGFR1 (成纤维细胞生长因子受体 1)、MAPK8 (丝裂原活化蛋白激酶 8) 通过 hsa04080:Neuroactive ligand-receptor interaction (神经活性配体-受体相互作用) 和 hsa05200:Pathways in cancer (癌症的途径) 防治阿尔茨海默病。核心通路为人参的(花生四烯酸、吉九里香碱、β-谷甾醇、豆甾醇、五味子酯乙) 5 种活性成分共同作用于雄激素受体基因，雄激素受体基因通过癌症的途径通路治疗阿尔茨海默病。

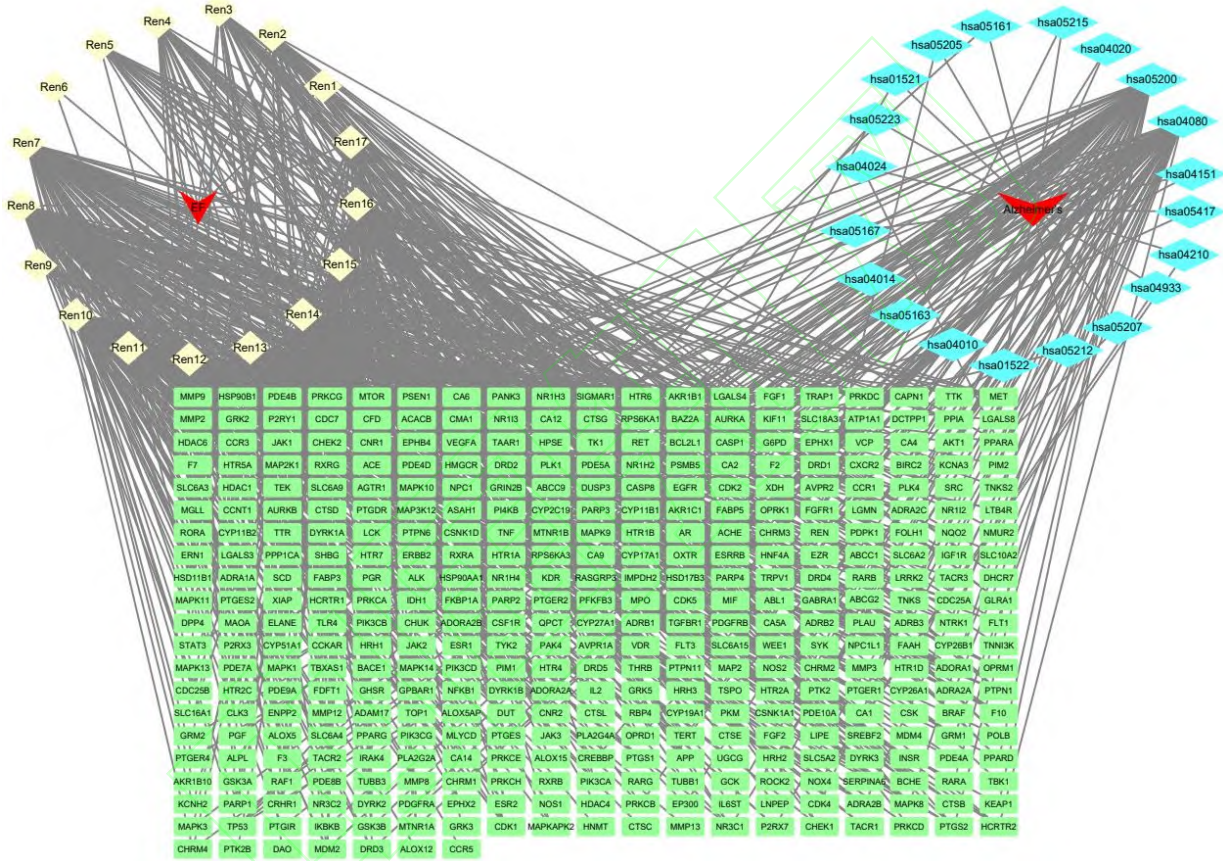


图 8 人参-活性成分—关键靶点—信号通路-AD 网络总图

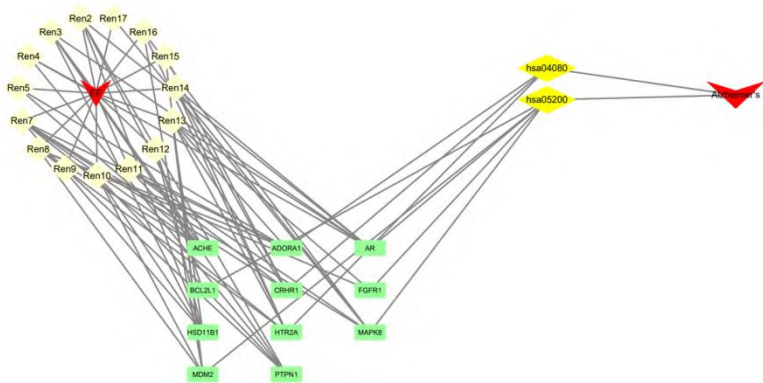


图 9 Degree 值前 30 的人参-活性成分—关键靶点—信号通路-AD 网络图

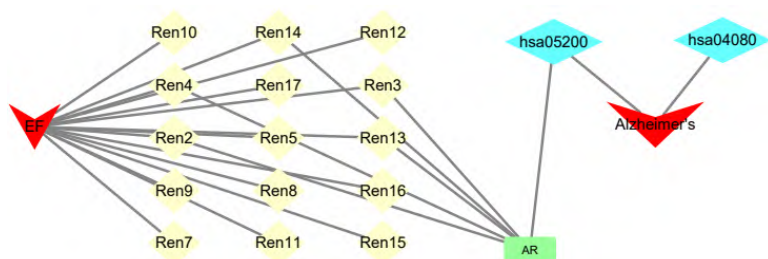


图 10 Degree 值前 20 的人参-活性成分-关键靶点-信号通路-AD 网络图

3 讨论

PPI 图揭示了轻度连接的基因在整个网络中不会发挥作用或作用较弱,只有高度连通区域(PPI 的子网络图)才有更高的可能性参与到生物调节中,这些密集连接区域很可能就是一个蛋白复合物,从子网络得到 Seed 基因是酪氨酸激酶 2。Seed 基因酪氨酸激酶 2 与核心靶点(Janus 酪氨酸蛋白激酶 1, Janus 酪氨酸蛋白激酶 2, Janus 酪氨酸蛋白激酶 3)是 JAK 家族的全部成员。它们主要参与细胞增殖、存活、进化的分子调节以及免疫细胞和造血细胞的分化。JAK 属于非受体型酪氨酸激酶家族(TK),是多种细胞因子、干扰素等的重要信号传感器。

近十余年的研究发现,当细胞因子和细胞表面受体结合后导致构象改变,激活 JAK 使其跨膜磷酸化,进而磷酸化下游信号传导及转录激活因子(STAT)^[15],使其由单体形成二聚体(pSTAT)。pSTAT 转入细胞核内后,与特定的启动子结合,增加基因表达。JAK-STATs 通路可调节参与免疫炎症性疾病的发病机制中的多种干扰素和白介素的信号转导^[15,16],该信号通路的失调与多种疾病有关。通过一些物质阻断该通路,可能会阻断这些免疫调节的炎症反应,从而达到控制疾病的目的。A β 低聚物通过与微管亲和调节激酶(MARK)家族的成员结合促进 tau 蛋白的富集^[1,16],从而导致 AD 的发展。降低异常 tau 水平对降低 A β 的神经毒性具有重要意义。核心通路为人参的(花生四烯酸、吉九里香碱、 β -谷甾醇、豆甾醇、五味子酯乙)5 种活性成分共同作用于雄激素受体基因,雄激素受体基因通过癌症的途径通路治疗阿尔茨海默病。

雄激素受体基因(AR)是类固醇激素接受者族的重要成员,目前人类的 AR 基因组已定在 X 染色体上(Xq11-12),类固醇激素含有性激素和肾上腺皮质激素二部分。这些物质都是胆固醇衍生物,均属于脂溶性,所以能利用质膜并和胞内受体(也称为核受体, NR)结合,起到对基因的调节功能。在没有激素时,类固醇受体(SR)通常被基础磷酸化,并与热休克蛋白(HSP)形成复合物^[17]。与激素结合后,受体从热休克蛋白上解离并二聚化,转运至细胞核,结合到含有激素反应元件(HRE)的靶基因特异性位点上,并募集一系列辅助活化复合物来调节靶基因的转录。人参主要作用于 Bcl-2 样蛋白 1、泛素蛋白连接酶、腺苷受体、促肾上腺皮质激素释放因子受体 1、5 羟色氨酸受体 2A、雄激素受体、成纤维细胞生长因子受体 1、丝裂原活化蛋白激酶 8 通过神经活性配体-受体相互作用和癌症的途径防治阿尔茨海默病。通过此次的研究预测出人参活性成分以协同方式多靶点、多途径防治 AD 的作用机制,可为临床安全有效用药提供重要依据。

参考文献

- [1] 张雷, 范占芳, 张作鹏, 等. 阿尔兹海默症发病机制及相关治疗药物的研究进展[J]. 中国药物化学杂志, 2021, 31(6): 438-446,469.
- [2] 王硕, 陈乃宏, 苑玉和. 阿尔兹海默症靶向治疗方案的研究进展[J]. 中国药物警戒, 2018, 15(12): 755-760.
- [3] 张于, 程伟. 中西医治疗阿尔兹海默病的研究现状[J]. 中医临床研究, 2012, 4(13): 115-117
- [4] 杜晓翔, 陈必成. 3 种人参皂苷单体抗阿尔兹海默症的研究进展[J]. 华西药学杂志, 2018, 33(3): 323-327.
- [5] 王微, 叶虔臻, 吴晓琴, 等. 膳食多酚防治阿尔兹海默症的研究进展[J]. 食品研究与开发, 2019, 40(11): 205-212.
- [6] 刘宗鑫, 王晋平, 谢荣鑫, 等. 中医药治疗阿尔兹海默病的概况及展望[J]. 海南医学, 2022, 33(7): 926-929.
- [7] 华茜, 丁海敏, 梁迷. 靶向淀粉样蛋白的阿尔兹海默病药物研究进展[J]. 生物化学与生物物理进展, 2012, 39(8): 734-740.

- [8] 杨梦琳, 周小青, 伍大华, 等. 基于网络药理学的丹参-川芎药对治疗阿尔茨海默病的作用机制分析[J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(8): 1382-1390.
- [9] Jinlong R, Peng L, Jinan W, *et al.* TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. *Cheminformatics*, 2014, 6(1) : 1-6.
- [10] 王继凤, 郭文军, 阚默, 等. 基于网络药理学的人参活性成分治疗阿尔茨海默病的作用机制研究[J]. 吉林中医药, 2019, 39(12): 1650-1653.
- [11] Ingo V, Jordi M. Information Loss in Network Pharmacology[J]. *Molecular Informatics*, 2019, 38(7) : e1900032.
- [12] 韩晓晓, 赵迪, 刘学芳, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨黄芪-紫苏子配伍治疗慢性阻塞性肺疾病的作用机制[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(9): 3147-3159.
- [13] 杨万霞, 潘云燕, 管沛文, 等. miR-129-5p 调控的 COL1A1 作为胃癌潜在治疗靶点的生物信息学分析[J]. 南方医科大学学报, 2019, 39(5): 540-546.
- [14] 赵苒. 藏药苞叶大黄质量标志物辨识及质量控制研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2020.
- [15] 习琴, 张秀莲. 菲达替尼治疗骨髓纤维化的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(5): 353-355.
- [16] 吴佳芸, 李玲玲, 孙瑞, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨桑寄生-杜仲药对治疗原发性高血压的作用机制[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(5): 772-781.
- [17] Marina R, María L P, Matías B, *et al.* PI3K/AKT pathway regulates phosphorylation of steroid receptors, hormone independence and tumor differentiation in breast cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(3) : 509-518.