

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.22.015

基于网络药理学探讨人参-茯苓药对治疗老年性痴呆的作用机制

徐甜¹, 马重阳², 邓楠¹, 樊姝宁¹, 李振汉¹, 程发峰¹, 王雪茜¹, 张秋云², 王庆国^{1*}

(1. 北京中医药大学中医学院, 北京市朝阳区北三环东路 11 号, 100029; 2. 首都医科大学中医学院)

摘要 目的 探讨人参-茯苓药对治疗老年性痴呆的潜在生物学机制。方法 利用 TCMS 数据库结合文本挖掘方式, 收集人参、茯苓两味药物所含有的活性成分, 并进行口服利用率、血脑屏障透过率和药物相似性等参数筛选。通过化学成分靶点预测和靶点注释, 利用 Cytoscape 3.6 软件进行活性成分靶点网络和靶点-疾病网络的构建及拓扑分析, 预测重要的成分与靶点。利用 DAVID 数据库对人参-茯苓药对的靶点进行 GO 分析和 KEGG 富集分析。结果 筛选出人参-茯苓药对 28 个活性成分, 其中人参 22 个, 茯苓 6 个; 得到 89 个药物靶点, 包括雌激素受体、雄激素受体、孕激素受体、毒蕈碱乙酰胆碱受体 M3、毒蕈碱乙酰胆碱受体 M1 等。发现了该药对的 10 个潜在治疗疾病分别是神经系统疾病、内分泌系统疾病、免疫系统疾病、心血管疾病、精神障碍、代谢疾病、营养障碍、消化系统疾病、细菌感染或真菌病、癌症。富集分析与老年性痴呆相关的 10 个潜在信号通路包括神经活性配体-受体相互作用、钙信号通路、胆碱能突触、肾素分泌、雌激素信号通路等。结论 人参-茯苓药对治疗老年性痴呆具有多靶点、多途径、多通路的特点, 其主要生物学机制可能与神经活性配体-受体相互作用、钙信号通路、胆碱能突触等信号通路有关。

关键词 人参; 茯苓; 老年性痴呆; 网络药理学; 药对; 靶点

老年性痴呆是一种起病隐匿、病因未明且进行性发展的神经退行性病变, 严重威胁老年人的身体健康和生活质量, 给家庭和社会带来沉重负担。流行病学研究表明, 老年性痴呆的患病率随年龄增加而增加, 在 65 岁以上中老年人群中约为 5%, 而在 85 岁以上老年人群中约为 20%^[1]。有研究者利用数据挖掘方法分析古代文献和医案的用药规律, 发现“人参-茯苓”是中医药治疗老年性痴呆的核心药对之一^[2-3]。《神农本草经》^[4]记载, 人参能“补五脏, 安精神, ……开心益智”; 《日华子本草》^[5]记载, 茯苓能“补五劳七伤, 安胎, 暖腰膝, 开心益智, 止健忘”。现代药理学研究也证实, 人参、茯苓均能够提高认知、学习和记忆能力^[6-7]。

网络药理学能够描述药物与器官、靶点、疾病等生物系统之间复杂的相互作用, 基于“生物靶标”模式从网络的角度进行研究, 有助于开拓成分复杂、靶点众多的中药方剂研究思路^[8-10]。我们通过网络药理学方法, 筛选人参-茯苓药对的活

性成分以阐释治疗老年性痴呆的重要作用靶点和生物过程, 从生物复杂系统的角度探讨人参-茯苓药对治疗老年性痴呆的潜在机制。

1 材料与方法

1.1 人参-茯苓活性成分的挖掘与筛选

中药系统药理学数据库和分析平台 (TCMS, <http://ibts.hkbu.edu.hk/LSP/tcmsp.php>) 是一个整合了文献挖掘结果, 并参考了 TCM@taiwan、TCMD、TCMID 等多个中医药公共数据库的在线网络药理学研究平台。ADME (absorption distribution metabolism excretion) 是指机体对化学性物质的吸收、分布、代谢及排泄过程, 其中三个关键参数口服生物利用度 (OB)、血脑屏障透过率 (BBB)、药物相似性 (DL) 作为本研究评价药物活性成分的重要指标^[11]。本研究借助 TCMS 数据库并结合人工检索 PubMed 数据库, 收集人参和茯苓药对的活性成分, 并对这些成分的 OB 值、BBB 值和 DL 值进行评价, 将 $OB \geq 30\%$ 、 $BBB \geq -0.3$ 、 $DL \geq 0.18$ 作为筛选活性成分的依据。

基金项目: 国家自然科学基金 (81430102)

* 通讯作者: wangqg8558@sina.com, (010) 64286727

1.2 人参-茯苓药对活性成分作用靶点的预测

利用 TC MSP 数据库获取人参-茯苓药对中筛选出的每个活性成分对应的潜在靶点信息,并除去没有靶点的成分。借助 Uniprot (<http://www.uniprot.org>) 数据库中的 UniprotKB 搜索功能,将靶点名称设定物种为人,将所得到的靶点全部校正为基因名,以解决药物靶点存在的名称不规范等问题。

1.3 人参-茯苓药对成分-靶点网络构建及拓扑分析

借助 Cytoscape 3.6 软件,将人参-茯苓的活性成分与潜在生物学靶点构建出相互的网络图。在该网络图中,节点表示活性成分和靶点,用边表示成分与靶点相互作用的关系。利用 Cytoscape 3.6 软件中 Network Analyzer 计算节点度拓扑参数来评价活性成分和靶点的重要性。

1.4 人参-茯苓药对治疗老年性痴呆分析

利用比较毒理基因组数据库 CTD (<http://ctd-database.org/>) 进行靶点基因参与的老年性痴呆分析,剔除不含老年性痴呆的靶点,并根据医学主题词表对疾病进行归类统计。

1.5 人参-茯苓药对靶点-疾病网络的构建

利用 Cytoscape 3.6 软件靶点-疾病相互作用网络。靶点或疾病主题词表示为网络中的节点,他们之间的联系表示为边,利用 Cytoscape 3.6 软件中 Network Analyzer 计算节点度等拓扑参数来评价靶点和疾病的重要性。

1.6 人参-茯苓的 GO 分析和 KEGG 信号通路富集分析

利用 DAVID 6.8 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>) 对人参-茯苓药对靶点蛋白进行 GO 分析和 KEGG 信号通路富集分析。在 DAVID 的基因列表中粘贴目标基因,并标示为“official gene symbol”,物种为“Homo Sapiens”,背景也为“official gene symbol”,进行分析后得到最终结果。

2 结果

2.1 人参-茯苓药对活性成分

以 $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$ 、 $BBB \geq -0.3$ 为筛选标准,总共筛选出了 28 个活性成分,其中人参 22 个,茯苓 6 个,结果见表 1。人参皂苷 Rg3、人参皂苷 Rb1、人参皂苷 Re 虽不符合筛选标准,因具有很好的抗痴呆活性,因此纳入。

2.2 人参-茯苓药对活性成分的靶点预测

借助 TC MSP、Uniprot 数据库,共得到人参-茯

苓活性成分的靶点 89 个,包括雌激素受体 (ESR1)、雄激素受体 (AR)、孕激素受体 (PGR)、毒蕈碱乙酰胆碱受体 M3 (CHRM3)、毒蕈碱乙酰胆碱受体 M1 (CHRM1) 等,见表 2。

表 1 人参-茯苓药对的活性成分

成分	OB (%)	BBB	DL
胡萝卜苷 qt	36.91	0.88	0.75
阿朴天仙子碱	66.65	0.40	0.22
花生四烯酸	45.57	0.58	0.20
β 谷甾醇	36.91	0.99	0.75
苯代南蛇碱	101.88	0.05	0.49
脱氧三尖杉酯碱	39.27	-0.25	0.81
邻苯二甲酸二异辛基	43.59	0.26	0.39
灌木远志酮 A	65.90	0.46	0.34
延胡索碱	59.26	-0.13	0.83
人参皂苷 Rg5 qt	39.56	0.21	0.79
人参皂苷 Rh4 qt	31.11	-0.18	0.78
吉九里香碱	61.22	1.22	0.31
五味子醇甲 B	31.99	0.18	0.83
山槐素	65.83	0.36	0.54
马尔肯久纳醇苯酯	57.71	-0.17	0.63
人参二醇	33.09	0.23	0.79
豆甾醇	43.83	1	0.76
苏齐内酯	57.52	0.28	0.56
人参皂苷 Rg3	12.42	-2.76	0.21
人参皂苷 Rb1	6.23	-5.59	0.03
人参皂苷 Re	4.27	-4.39	0.12
人参皂苷 rh2	36.31	-1.38	0.55
栓菌酸	38.71	-0.14	0.80
星鱼甾醇	43.51	0.91	0.72
过氧化麦角甾醇	40.36	0.34	0.81
齿孔酸	38.70	-0.04	0.81
常春藤皂苷元	36.91	0.96	0.75
去氢齿孔酸	44.17	-0.16	0.83

注: OB, 口服生物利用度; BBB, 血脑屏障透过率; DL, 药物相似性

2.3 人参-茯苓药对活性成分-靶点网络构建及拓扑分析

图 1 示,用 Cytoscape 3.6 软件构建活性成分-靶点相互作用网络,得到了一个包含 109 个节点和 344 条边的网络。其中,节点度值排名靠前的 5 个靶点是 AR、ESR1、SCN5A、DPP4 和 PTGS2,他们的节点度值分别是 16、15、11、10、10。

2.4 人参-茯苓靶点-疾病网络的构建

借助 CTD 数据库,发现 10 类人参-茯苓药对治疗的潜在疾病,分别是神经系统疾病、内分泌系统疾病、免疫系统疾病、心血管疾病、精神障碍、代谢疾病、营养障碍、消化系统疾病、细菌感染或真菌病、癌症。用 Cytoscape 3.6 软件构建靶点-疾病相互作用网络,得到了一个包含 92 个节点和

表 2 人参-茯苓药对中活性成分的靶点

靶点	基因	靶点	基因
雌激素受体	ESR1	细胞分裂蛋白激酶 2	CDK2
雄激素受体	AR	磷脂酰肌醇-4, 5-二磷酸 3-激酶催化亚基, γ 同型	PIK3CG
孕激素受体	PGR	β -内酰胺酶	LACTB
毒蕈碱乙酰胆碱受体 M3	CHRM3	神经元乙酰胆碱受体蛋白, $\alpha 7$ 链	CHRNA7
毒蕈碱乙酰胆碱受体 M1	CHRM1	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 Chk1	CHEK1
钠依赖性去甲肾上腺素转运蛋白	SLC6A2	PKA 催化亚基 $C\alpha$	PRKACA
钠依赖性多巴胺转运蛋白	SLC6A3	细胞色素 P450-cam	CYP1A2
β -2 肾上腺素能受体	ADRB2	胰蛋白酶 1	PRSS1
钠依赖性 5-羟色胺转运蛋白	SLC6A4	原癌基因丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 Pim-1	PIMI
γ -氨基丁酸受体亚基 $\alpha 1$	GABRA1	细胞周期素 A2	CCNA2
二肽基肽酶 IV	DPP4	盐皮质激素受体	NR3C2
一氧化氮合酶, 诱导型	NOS2	视黄酸受体 RXR- α	RXRA
前列腺素 G/H 合成酶 1	PTGS1	凝血因子 Xa	F10
凝血酶	F2	毒蕈碱乙酰胆碱受体 M5	CHRM5
过氧化物酶体增殖物激活受体 γ	PPARG	5-羟色胺受体 3A	HTR3A
前列腺素 G/H 合成酶 2	PTGS2	凝血因子 XII	F7
内皮型一氧化氮合酶	NOS3	血管内皮生长因子受体 2	KDR
碳酸酐酶 II	CA2	Delta 型阿片受体	OPRD1
乙酰胆碱酯酶	ACHE	肾上腺素能受体 $\alpha 1D$	ADRA1D
视黄酸受体 RXR- γ	RXRG	DNA 拓扑异构酶 II	TOP2A
核受体辅激活因子 2	NCOA2	IV 型磷酸二酯酶	PDE4A
凋亡调节因子 Bcl-2	BCL2	电压依赖性 L 型钙通道亚基 $\alpha 1S$	CACNA1S
血清对氧磷酶/芳酯酶 1	PON1	钙调蛋白	CALM1
转录因子 AP-1	JUN	人免疫球蛋白 $\gamma 1$ 链 C 区	IGHG1
微管相关蛋白 2	MAP2	核受体辅激活因子 1	NCOA1
多巴胺 D1 受体	DRD1	肾上腺素能受体 $\beta 1$	ADRB1
钾电压门控通道亚家族 H 成员 2	KCNH2	肾上腺素能受体 $\alpha 2A$	ADRA2A
钠通道蛋白 5 型亚基 α	SCN5A	醛糖还原酶	AKR1B1
γ -氨基丁酸受体 $\alpha 2$ 亚基	GABRA2	尿激酶型纤溶酶原激活剂	PLAU
毒蕈碱乙酰胆碱受体 M4	CHRM4	白三烯 A4 水解酶	LTA4H
CGMP 抑制的 3',5'-环磷酸二酯酶 A	PDE3A	胺氧化酶 [含黄素] B	MAOB
5-羟色胺 2A 受体	HTR2A	胺氧化酶 [含黄素] A	MAOA
γ -氨基丁酸受体 $\alpha 5$ 亚基	GABRA5	酒精脱氢酶 1C	ADH1C
肾上腺素能受体 $\alpha 1A$	ADRA1A	胰凝乳蛋白酶原 B	CTRB1
γ -氨基丁酸受体 $\alpha 3$ 亚基	GABRA3	钙激活钾通道亚基 $\alpha 1$	KCNMA1
毒蕈碱乙酰胆碱受体 M2	CHRM2	肿瘤坏死因子	TNF
肾上腺素能受体 $\alpha 1B$	ADRA1B	干扰素 γ	IFNG
蛋白酪氨酸磷酸酶, 非受体 1 型	PTPN1	白细胞介素 1 β	IL1B
神经元乙酰胆碱受体亚基 $\alpha 2$	CHRNA2	垂体腺苷酸环化酶激活多肽	ADCYAP1
Mu 型阿片受体	OPRM1	酒精脱氢酶 1B	ADH1B
雌激素受体 β	ESR2	溶菌酶	LYZ
糖皮质激素受体	NR3C1	烟酰胺-核苷酸-二甲基苯并咪唑磷酸核糖转移酶	cobT
丝裂原活化蛋白激酶 14	MAPK14	谷氨酸受体 2	GRIA2
糖原合成酶激酶-3 β	GSK3B	γ 氨基丁酸受体亚基 $\alpha 6$	GABRA6
热休克蛋白 HSP 90	HSP90AB1		

280 条边的网络。其中与老年性痴呆发病关系密切的疾病主要是神经系统疾病、免疫系统疾病和内分泌系统疾病, 见图 2。

2.5 人参-茯苓药对治疗老年性痴呆 GO 分析和 KEGG 信号通路富集分析

使用 DAVID 数据库对人参-茯苓药对靶点蛋白进行 GO 分析和 KEGG 信号通路富集分析, 得到了

10 个重要生物信号通路, 包括突触传递、胆碱能; 腺苷酸环化酶抑制 G 蛋白偶联乙酰胆碱受体信号通路; 磷脂酶 C 激活 G 蛋白偶联乙酰胆碱受体信号通路; 一氧化氮生物合成过程的正向调节, 见表 3。还得到了 10 个重要生物信号通路, 包括神经活性配体-受体相互作用、钙信号通路、胆碱能突触、肾素分泌、雌激素信号通路等, 见表 4。

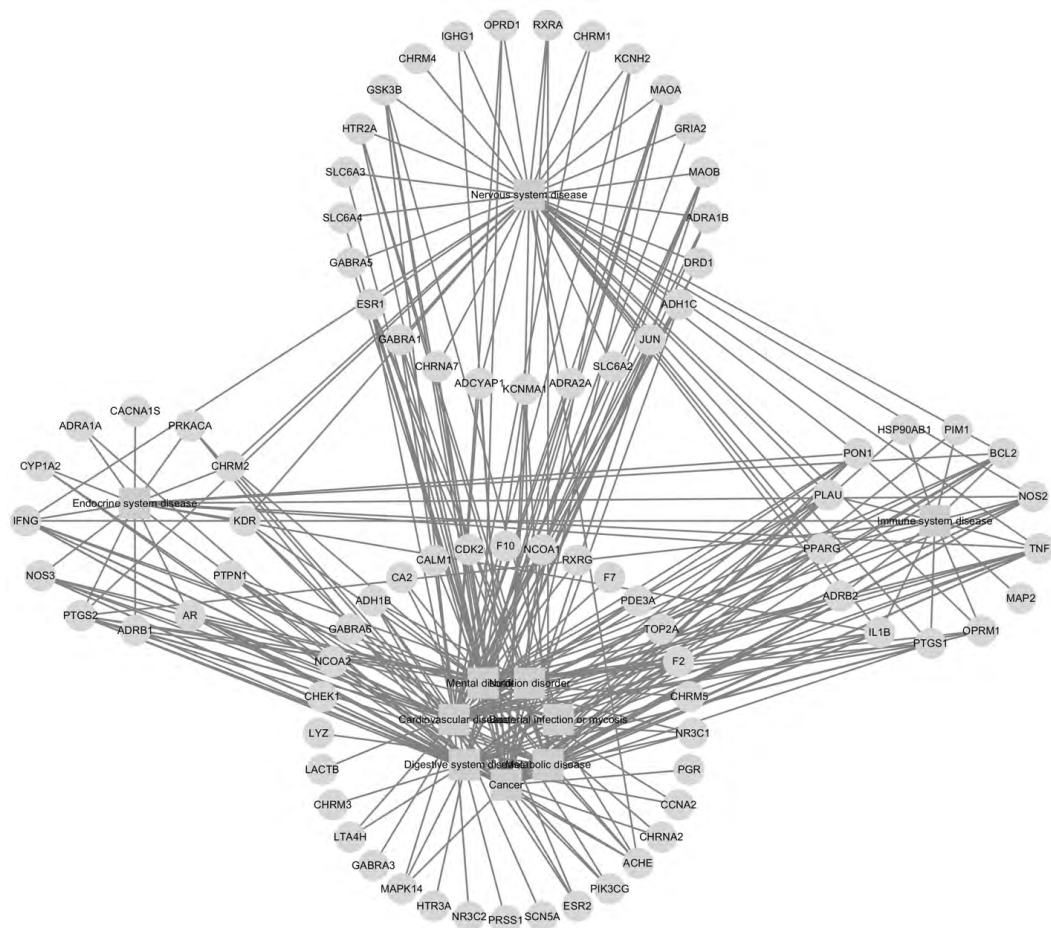
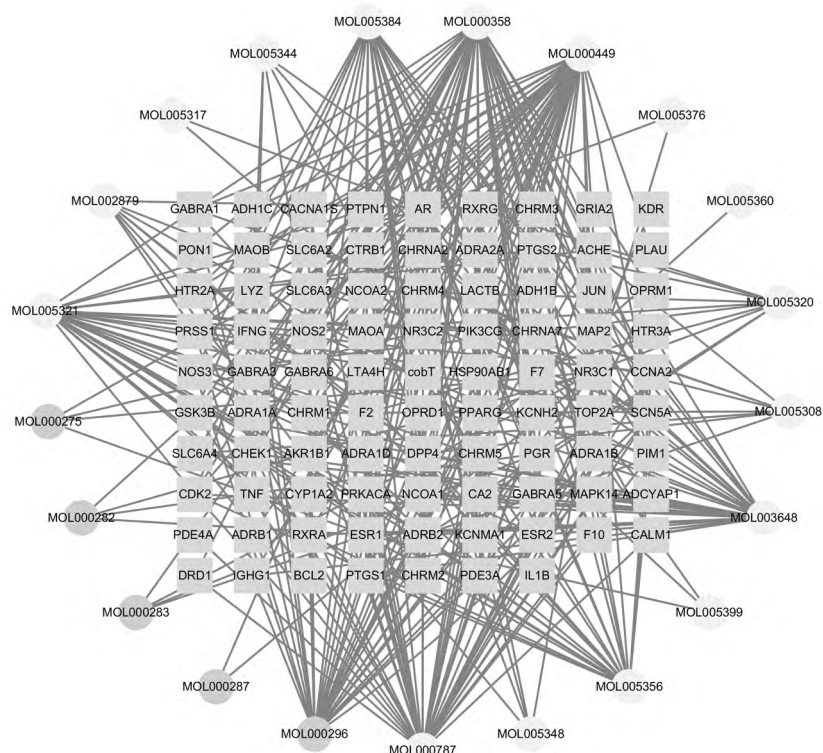


表 3 人参-茯苓药对治疗老年性痴呆生物学过程

生物学过程	P 值	相关基因
突触传递、胆碱能	<0.001	CHRM5, CHRM4, CHRM3, CHRM2, CHRM1, CHRNA7, HTR3A, CHRNA2
腺苷酸环化酶抑制 G 蛋白偶联乙酰胆碱受体信号通路	<0.001	CHRM5, CHRM4, CHRM3, CHRM2, CHRM1
磷脂酶 C 激活 G 蛋白偶联乙酰胆碱受体信号通路	<0.001	CHRM5, CHRM4, CHRM3, CHRM2, CHRM1
一氧化氮生物合成过程的正向调节	<0.001	OPRM1, HSP90AB1, TNF, PTGS2, IFNG, ESR1, IL1B
G 蛋白偶联乙酰胆碱受体信号通路	<0.001	CHRM5, CHRM4, CHRM3, CHRM2, CHRM1
γ-氨基丁酸信号传导途径	<0.001	GABRA1, GABRA3, GABRA6, GABRA5
缺氧反应	<0.001	KCNMA1, SLC6A4, CHRNA7, F7, NOS2, DPP4, PLAU
多巴胺分解代谢过程	<0.001	SLC6A3, MAOA, MAOB
记忆	<0.001	DRD1, PTGS2, SLC6A4, CHRNA7, HTR2A
脂多糖介导的信号传导途径	<0.001	TNF, MAPK14, IL1B, NOS3

表 4 人参-茯苓药对治疗老年性痴呆 KEGG 信号通路富集分析结果

信号通路	P 值	相关基因
神经活性配体-受体相互作用	<0.001	OPRM1, DRD1, GABRA1, GABRA3, GABRA6, GABRA5, PRSS1, NR3C1, ADRB2, CHRM5, ADRB1, CHRM4, GRIA2, CHRM3, CHRM2, CHRM1, F2, ADRA1B, ADRA2A, ADRA1A, CHR-NA7, ADRA1D, OPRD1, HTR2A, CHRNA2
钙信号通路	<0.001	DRD1, CACNA1S, CHRM5, ADRB2, ADRB1, CHRM3, CHRM2, CHRM1, ADRA1B, ADRA1A, CHRNA7, NOS3, PRKACA, NOS2, ADRA1D, CALM1, HTR2A
胆碱能突触	<0.001	PIK3CG, ACHE, CHRM5, CHRM4, CHRM3, CHRM2, CHRM1, BCL2, PRKACA, CHRNA7, CAC-NA1S
肾素分泌	<0.001	KCNMA1, ADRB2, ADRB1, PRKACA, PDE3A, CACNA1S, CALM1, ADCYAP1
雌激素信号通路	<0.001	OPRM1, PIK3CG, HSP90AB1, JUN, ESR1, PRKACA, NOS3, ESR2, CALM1
5-羟色胺能突触	<0.001	PTGS2, MAOA, SLC6A4, PTGS1, MAOB, PRKACA, HTR3A, CACNA1S, HTR2A
多巴胺能突触	<0.001	DRD1, GRIA2, MAPK14, SLC6A3, GSK3B, MAOA, MAOB, PRKACA, CALM1
γ-氨基丁酸能突触	0.003	GABRA1, GABRA3, GABRA6, GABRA5, PRKACA, CACNA1S
血管内皮生长因子信号通路	0.005	PIK3CG, PTGS2, MAPK14, NOS3, KDR
神经营养因子信号通路	0.011	PIK3CG, MAPK14, JUN, BCL2, GSK3B, CALM1

3 讨论

老年性痴呆主要表现为学习记忆障碍、认知功能障碍、执行功能障碍以及人格和行为改变等症状^[12-13]。人参-茯苓是历代医家治疗痴呆的主要药对之一，二者配伍，达到安神益智、养心宁神之功。有研究表明，以“人参-茯苓”为核心配伍的开心散能够改善痴呆患者的智能水平^[14]，联合常规治疗能够提高治疗老年性痴呆的疗效^[15]。去掉茯苓，同等剂量的开心散药效作用降低，这表明茯苓在开心散组方配伍中具有重要意义^[16]。对开心散进一步拆方研究发现，人参及茯苓在 SH-SY5Y 细胞和 PC12 细胞损伤模型中发挥主要神经保护作用^[17]。此外，人参-茯苓药对中的一些成分，如人参皂苷 Rg1、Rg3、Rb1 等，具有明显抗痴呆的药理活性^[18]，还有一些成分如茯苓多糖能够增强抗痴呆成分的溶解度，协同增效^[19]。本研究发现，人参-茯苓药对中的 28 个能够通过血脑屏障的活性成分中，人参 22 个，茯苓 6 个，二者并没有重叠的成分。从活性成分的数目上反映了人参-茯苓的

主从配伍地位，而两味药的靶点数目也反应了同样的配伍特点。此外通过对互作用网络图的观察，我们发现人参-茯苓药对成分之间有的协同作用关系。例如，人参中豆甾醇和茯苓中常春藤皂苷元均可以作用于 PTGS2 靶点蛋白，而 PTGS2 是刺激炎症反应的重要分子，参与老年性痴呆的发病过程^[24]。因此，人参-茯苓药对在作用靶点水平具有协同增效的作用。根据该网络拓扑参数节点度值进行排序，靠前的 5 个靶点分别是 AR、ESR1、GO 分析 SCN5A、DPP4 和 PTGS2。有研究^[24]证实，人参能够作用于下丘脑-垂体-肾上腺素轴（HPA）轴，进而刺激垂体分泌促性腺激素。动物实验进一步证实人参皂苷 Rb1 可通过上调 StAR 蛋白表达，促进睾酮合成^[21]。因此，调控性激素可能是人参-茯苓药理活性的重要生物学基础之一。

为了探索人参-茯苓药对的潜在生物学机制，我们通过构建靶点-疾病相互作用网络，发现人参-茯苓药对主要通过干预神经系统、免疫系统和内分泌系统这三条途径改善老年性痴呆，以改善神经功

能,促进认知能力、学习能力的恢复。以干预免疫系统为例,有研究^[22]证实 25 种自身免疫疾病中有 18 种疾病都与痴呆症发生明显相关。老年性痴呆的一个主要病理特征是患者大脑中毒性斑块的积累,而这些“斑块”是由神经元内的 β -淀粉样蛋白 ($A\beta$) 异常聚集形成的, NLRP3 炎症小体的激活与衔接蛋白 ASC 形成大的信号复合物——“ASC 斑块”^[23],通过进一步激活大脑中的免疫细胞——小胶质细胞,它的持续激活状态会产生神经损伤和神经变性^[24]。通过网络药理学对人参-茯苓靶点的预测发现,人参茯苓具有调节神经内分泌免疫网络的潜在药理作用,与现有人参、茯苓的药理研究^[25-26]相互印证。

通过对人参-茯苓的 GO 分析和 KEGG 信号通路富集分析,我们得到 10 条与之密切相关的信号通路,其中胆碱能突触信号通路值得关注。人的脑组织有大量乙酰胆碱,但乙酰胆碱的含量会随着年龄的增加而下降。在老年性痴呆患者脑中,尤其是皮质和海马中乙酰胆碱酯酶 (AChE) 和胆碱乙酰转移酶 (ChAT) 出现明显异常^[27]。因此,胆碱能系统的失调与老年性痴呆的发生机制关系密切,具体表现为基底前脑的胆碱能系统紊乱,胆碱乙酰化酶、乙酰胆碱含量显著减少,以及大量胆碱能神经元退化^[28]。目前被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的 5 个用于治疗老年痴呆药物中有 4 个是通过抑制 AChE 的活性来改善认知和学习能力^[29]。本研究发现,人参-茯苓干预老年痴呆可能通过参与胆碱能突触信号通路,包括作用于乙酰胆碱酯酶、胆碱 M2 受体、毒蕈碱型 (M 型) 胆碱受体和烟碱型 (N 型) 胆碱受体等靶点。此外,神经元具有高度发达的钙离子 (Ca^{2+}) 信号系统,具有能调节突触可塑性等重要功能,而钙信号通路失调已经被证实与人类一些主要神经疾病的发展有关,如老年性痴呆等^[30-31]。作为老年性痴呆发病机制重要的物质, $A\beta$ 可以导致神经元内 Ca^{2+} 上调,通过诱发细胞凋亡导致机体记忆力下降,此外 $A\beta$ 促进细胞外 Ca^{2+} 内流或内质网 Ca^{2+} 释放,使得大脑中细胞内发生钙超载现象,最终导致代谢异常而促进老年性痴呆的发生^[32]。

综上所述,人参-茯苓抗老年性痴呆具有多靶点、多途径、多通路的特点,其主要生物学机制可能与神经活性配体-受体相互作用、钙信号通路、胆碱能突触等信号通路有关。本研究仍存在一些局限,通过网络药理学方法进行药物成分和靶点的挖

掘以及药效功能的预测,可能存在忽视人参-茯苓配伍前后的活性成分差异,活性成分筛选和靶点预测及分析结果需要实验证据支持,缺乏有效的治疗相关靶点识别方法等问题,且筛选出的活性成分不能完全概括人参-茯苓药对的药效。因此,未来还需要设计体内体外实验来验证本研究中预测和分析得到的结果。

参考文献

- [1] 马雯雯,吕光耀. 中医药治疗阿尔茨海默病的研究现状 [J]. 新疆中医药, 2018, 36(2): 82-85.
- [2] 易亚乔,方锐,葛金文,等. 基于数据挖掘的历代医家痴呆相关病症用药规律分析 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(16): 3376-3381.
- [3] 王晓晗,李润民,刘源香. 基于“古今医案云平台(V 1.3)”探讨中医治疗痴呆用药规律 [J]. 河北中医, 2018, 40(8): 1252-1255.
- [4] 神农本草经 [M]. 陈德兴,张玉萍,徐丽莉,等. 注. 福州: 福建科学技术出版社, 2012: 13.
- [5] 常敏毅. 日华子本草辑注 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2016: 71.
- [6] 张慧媛,杨擎,孙佳明,等. 人参提取物对过氧化氢致人神经母瘤细胞损伤的保护作用及机制研究 [J]. 中国医药导报, 2017, 14(30): 13-17.
- [7] 高贵珍,吴超,薛宏宇,等. 硫酸化茯苓多糖对 MPTP 诱导的小鼠多巴胺能神经元损伤的保护作用 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2017, 22(1): 37-42.
- [8] KLOFT C, TRAME MN, RITTER CA. Systems pharmacology in drug development and therapeutic use: A forthcoming paradigm shift [J]. Eur J Pharm Sci, 2016, 94: 1-3. doi: 10.1016/j.ejps.2016.07.014.
- [9] 李梢. 网络靶标: 中药方剂网络药理学研究的一个切入点 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(15): 2017-2020.
- [10] 李梢. 基于生物网络调控的方剂研究模式与实践 [J]. 中西医结合学报, 2007, 5(5): 489-493.
- [11] LI S, ZHANG B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application [J]. Chin J Nat Med, 2013, 11(2): 110-120.
- [12] GUAN PP, YU X, ZOU YH, et al. Cyclooxygenase-2 is critical for the propagation of β -amyloid protein and reducing the glycosylation of tau in Alzheimer's disease [J]. Cell Mol Immunol, 2019: 1-3. doi: 10.1038/s41423-019-0294-1.
- [13] 梁喜才,姚璿珈,王玉莹,等. 基于网络药理学的人参二醇对阿尔茨海默病细胞保护作用的研究 [J]. 中国药理学通报, 2018, 34(9): 1275-1282.
- [14] 刘彦廷,蔡忠明,陈应柱. 《千金要方》“开心散”对血管性痴呆患者血浆 ICAM-1 影响研究 [J]. 中医药临床杂志, 2015, 27(10): 1423-1425.

- [5] 林丹霞,陈振. 开心散联合盐酸多奈哌齐片对阿尔茨海默病的初步临床研究 [J]. 中医临床研究, 2018, 10(23): 73-75.
- [6] 高冰冰,徐淑萍,刘新民,等. 开心散与去茯苓开心散改善拟 AD 动物学习记忆作用比较 [J]. 中国比较医学杂志, 2010, 20(7): 57-62.
- [7] 高冰冰. 茯苓在复方开心散中的作用研究 [D]. 北京: 中国协和医科大学, 2010: 4-26.
- [8] 彭静,陈曦,王宇,等. 以神经内肽酶为靶点治疗阿尔茨海默病的人参皂苷有效组分筛选 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(5): 1089-1091.
- [9] 杨依,桑旭星,方芳. 开心散活性成分及药理作用研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(6): 1420-1424.
- [10] 王蕾,李爽,阿拉木斯. 人参对男子游泳运动员大运动量训练期机能状态的影响 [J]. 中药药理与临床, 2012, 28(5): 221-224.
- [11] 吕自兰,郝杰,赵丽娜,等. 人参皂甙 Rb1 促进老年大鼠睾丸间质细胞睾酮产生和 StAR 蛋白表达 [J]. 激光杂志, 2011, 32(3): 79-81.
- [12] WOTTON CJ, GOLDACRE MJ. Associations between specific autoimmune diseases and subsequent dementia: retrospective record-linkage cohort study, UK [J]. J Epidemiol Community Health, 2017, 71(6): 576-583.
- [13] VENEGAS C, KUMAR S, FRANKLIN BS, et al. Microglia-derived ASC specks cross-seed amyloid- β in Alzheimer's disease [J]. Nature, 2017, 552(7685): 355-361.
- [14] MACCIONI RB, GONZÁLEZ A, ANDRADE V, et al. Alzheimer's disease in the perspective of neuroimmunology [J]. Open Neurol J, 2018, 12: 50-56. doi: 10. 2174/1874205X01812010050.
- [15] 王钰莹,闫福源,闫凯丽,等. 人参蛋白的提取和体外免疫调节活性研究 [J]. 长春中医药大学学报, 2018, 34(3): 443-445.
- [16] 徐旭,窦德强. 茯苓对免疫低下小鼠免疫增强的物质基础研究 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(3): 592-593.
- [17] 刘畅,王哲. 阿尔茨海默病的胆碱能损害机制 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2003, 20(1): 89-91.
- [18] 邓莉,王今朝,杨莉,等. 胆碱转运体与阿尔茨海默病 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2014, 41(12): 1207-1213.
- [19] 田由,王雪,艾静. 基底前脑胆碱能神经元功能异常在阿尔茨海默病中的作用相关研究进展 [J]. 神经药理学报, 2017, 7(4): 53-64.
- [20] PCHITSKAYA E, POPUGAEVA E, BEZPROZVANNY I. Calcium signaling and molecular mechanisms underlying neurodegenerative diseases [J]. Cell Calcium, 2017, 70: 87-94. doi: 10. 1016/j. ceca. 2017. 06. 008.
- [21] BERRIDGE MJ. Dysregulation of neural calcium signaling in Alzheimer disease, bipolar disorder and schizophrenia [J]. Prion, 2013, 7(1): 2-43.
- [22] 曾纪荣. 阿尔茨海默病药物治疗研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(20): 5996-5999.

Mechanism of *Radix Ginseng-Poria* Drug Pair on Senile Dementia Based on Network Pharmacology

XU Tian¹, MA Chongyang², DENG Nan¹, FAN Shuning¹, LI Zhenhan¹, CHENG Fafeng¹, WANG Xueqian¹, ZHANG Qiuyun², WANG Qingguo¹

(1. School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029; 2. College of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University)

ABSTRACT Objective To study the underlying biological mechanism of *Radix Ginseng-Poria* drug pair in the treatment of senile dementia on the basis of network pharmacology. **Methods** The active components of *Radix Ginseng* and *Poria* were collected by using TCMSPP database and text mining, and the parameters such as oral utilization rate, blood-brain barrier permeability and drug similarity were screened. Through chemical component target prediction and target comments, the active component-target network and target-disease network were constructed and topological analysis was conducted using Cytoscape 3. 6 software to predict the important components and targets. GO analysis and KEGG enrichment analysis of the target of *Radix Ginseng* and *Poria* were performed with the DAVID database. **Results** The 28 active ingredients of *Radix Ginseng-Poria* drug pair were screened, including 22 in *Radix Ginseng* and 6 in *Poria*; 89 drug targets were obtained, including estrogen receptor, androgen receptor, progesterone receptor and acetylcholine receptor M3, acetylcholine receptor M1, etc. The 10 potential treatment diseases of the drug pair were found to be neurological diseases, endocrine system diseases, immune system diseases, cardiovascular diseases, mental disorders, metabolic diseases, nutritional disorders, digestive diseases, bacterial infections or fungal diseases, and cancer. Enrichment analysis of 10 potential signaling pathways associated with senile dementia included neuroactive ligand-receptor interactions, calcium signaling pathways, cholinergic synapses, renin secretion, and estrogen signaling pathways. **Conclusion** *Radix Ginseng-Poria* drug pair has the characteristics of multiple targets, multiple pathways and multiple channels in treating senile dementia. Its main biological mechanism may be related to neuroactive ligand-receptor interaction, calcium signaling pathway, and cholinergic synaptic signaling pathways.

Keywords *Radix Ginseng*; *Poria*; senile dementia; network pharmacology; drug pair; targets

(收稿日期: 2018-10-22; 修回日期: 2019-07-15)

编辑: 王利芬