

网络药理学在中药治疗阿尔茨海默症中的应用进展

沈淑琦, 王辉, 陈啸飞, 洪战英

Research progress on network pharmacology in the treatment of Alzheimer's disease with traditional Chinese medicine

SHEN Shuqi, WANG Hui, CHEN Xiaofei, HONG Zhanying

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202210036>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

仑卡奈单抗与多奈单抗治疗早期阿尔茨海默病的成本-效用分析

Costutility analysis of lecanemab and donanemab for early Alzheimer's disease in China

药学实践与服务. 2026, 44(7): 376-382 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202601011](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202601011)

基于UHPLC-Q/TOF-MS代谢组学策略的葛根-知母药对防治阿尔茨海默病的药效与作用机制研究

Study on the pharmacological effects and mechanism of Gegen-Zhimu herb pair in preventing and treating Alzheimer's disease by UHPLC-Q/TOF-MS metabolomics strategy

药学实践与服务. 2025, 43(1): 30-40 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202409035](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202409035)

热分析法在中药中的应用进展

Progress on application of thermal analysis in traditional Chinese medicine

药学实践与服务. 2025, 43(10): 475-480, 508 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202506033](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202506033)

基于网络药理学与分子对接技术研究制痲酊治疗Ⅱ度烧伤的作用机制

The mechanism of Medicoscab tincture in the treatment of second-degree burns based on network pharmacology and molecular docking technology

药学实践与服务. 2025, 43(8): 377-382, 399 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202307014](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202307014)

基于网络药理学探讨参苓白术散治疗肿瘤恶病质的作用机制

Molecular mechanism of Shenling Baizhu powder in treatment of cancer cachexia based on network pharmacology

药学实践与服务. 2025, 43(5): 242-250 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202208115](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202208115)



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 综述 ·

网络药理学在中药治疗阿尔茨海默症中的应用进展

沈淑琦, 王 辉, 陈啸飞, 洪战英 (海军军医大学药理学系, 上海 200433)

[摘要] 伴随人口老龄化, 阿尔茨海默症(AD)已成为老年人群的常见疾病, 其发病机制复杂, 目前临床用药品种有限且仅能改善症状。中药单药及复方在防治 AD 中表现出巨大的潜力, 其多组分、多靶点的特点与网络药理学所强调的多靶点、多通路调控理念相契合。本文总结了网络药理学常用网站及工具, 综述网络药理学在 AD 研究中的应用概况, 为中医药防治 AD 的进一步研究提供参考。

[关键词] 阿尔茨海默症; 网络药理学; 中药

[文章编号] 2097-2024(2026)09-0457-06

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202210036

Research progress on network pharmacology in the treatment of Alzheimer's disease with traditional Chinese medicine

SHEN Shuqi, WANG Hui, CHEN Xiaofei, HONG Zhanying (School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] With the aging of the population, Alzheimer's disease(AD) has become a common disease in the elderly. Because of its complex pathogenesis and the limited clinical drugs which can only improve the symptoms, traditional Chinese medicine(TCM) shows great potential in the prevention and treatment of AD. Its multi-component and multi-target characteristics coincide with the network pharmacology concept of regulating multiple targets signal pathways. The common websites and tools of network pharmacology, as well as the application of network pharmacology in the research of AD were summarized, which provided reference for further research on the prevention and treatment of AD using traditional Chinese medicine.

[Key words] Alzheimer's disease; network pharmacology; traditional Chinese medicine

阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)又称老年痴呆症, 是一种以进行性记忆减退、执行功能障碍、语言障碍及人格行为改变为核心特征的神经退行性疾病。伴随全球人口老龄化趋势加剧, AD 已为老年人群最为常见的神经系统疾病之一。全球约有 5 000 万人罹患痴呆, 其中绝大多数为高龄长者, 据预测, 2040 至 2050 年间, 这一数字将攀升至 1 亿到 1.3 亿^[1], 给患者及其家庭带来了巨大负担。对 AD 患者大脑的分析表明, 细胞外聚集的 β -淀粉样蛋白(amyloid- β , A β)^[2] 和细胞内微管相关蛋白 tau 形成的神经原纤维缠结^[3] 是该病的病理特征, 但这些特征与认知症状之间没有确凿的联系, 极大地阻碍了 AD 防治方案的探索。目前关于 AD 机制主要有以下几种假说: A β 异常沉积、

tau 过度磷酸化、氧化应激及肠道菌群紊乱等^[4]。治疗 AD 的化学药, 主要有胆碱酯酶抑制剂和谷氨酸受体拮抗剂^[5], 如多奈哌齐、美金刚等, 都为单一靶点药物, 品种有限且多数只是缓解症状, 改善进程^[6]。同时 AD 治疗药物研发进展缓慢, 自 2003 年以来, 阿杜卡玛单抗(Aducanumab)、仑卡奈单抗(Lecanemab)及多奈单抗(Donanemab)等先后被 FDA 批准上市, 甘露特钠胶囊(代号 GV-971)曾于 2019 年获国家药品监督管理局(national medical products administration, NMPA)附条件批准上市^[7-9], 临床迫切期待成功研发疗效更佳、副作用更小的药物。

传统药物的设计与研发往往聚焦于“一种疾病、一个靶点、一类药物”, 但对于部分复杂疾病, 药物研发的成功率在不断下降, 越来越多的药物因为药效差、副作用多等原因止步于 II 期、III 期临床试验^[10]。2007 年, 药理学家 Hopkins^[11] 于 *Nature Chemical Biology* 正式提出“网络药理学”, 指出现阶段药物开发应重视存在多个“结构-活性”关系的多靶点药物, 多靶点信号网络有望逐步取代单靶点

[作者简介] 沈淑琦, 硕士研究生, 研究方向: 体内药物分析, Email: shen_ssq@163.com

[通信作者] 王 辉, 博士, 讲师, 研究方向: 体内药物分析和空间代谢组学分析, Tel: (021)81871336, Email: wanghuiuh@163.com; 洪战英, 博士, 教授, 研究方向: 体内药物分析和微流控芯片研究, Tel: (021)81871269, Email: hongzhy001@163.com

成为解释疾病的机制,并希望通过协同多个化合物,实现药物再利用,达到精确有效的治疗干预。同年,清华大学李梢^[12]教授利用网络药理学系统阐述了方剂治疗寒热症的网络调节效应,并提出了生物分子网络研究中药复方的路径。中药治疗 AD 历史悠久,在中医理论中,AD 属于“痴呆、呆症、健忘”,对其病因病机主要归纳为肾虚髓减、肝肾阴虚,属本虚标实,正虚为本,痰浊、瘀血为标^[13]。在临床医治痴呆的过程中,中医常用方剂有六味地黄丸、地黄饮子、益肾化浊方、开心散等^[14],相关文献对其药理作用进行了报道^[15-16],但其详细机理、配伍机制、各成分之间协同的药效关系仍有待深入阐明。中医学重视“整体观念”,中药又有着“多组分”、“多靶标”的特征,这与强调系统性与整体性的网络药理学不谋而合。近年来,网络药理学及相关分析方法在中药研究中被广泛应用^[17],运用系统生物学理论,分析中药成分及与治疗作用对应的生物网络并筛选出关键节点,并通过体内外实验及临床疗效进行验证,有效提高 AD 药物筛选效率,为中医药治疗 AD 的机制与理论研究提供新方法新思路。

1 网络药理学常用工具及方法

随着计算机与互联网技术的飞速发展,数据库资源共享与在线数据分析得以实现,在此背景下,基于系统生物学理论的网络药理学应运而生。采用网络药理学技术开展中药研究,通常可分为网络构建、网络分析与实验验证 3 个核心环节。

在网络构建阶段,首要步骤是依托各类专业数据库整合中药与疾病的相关信息。其中,中药系统药理学数据库与分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSP)、中医药整合药理学研究平台(traditional Chinese medicine integrated pharmacology platform, TCMIP)、本草组鉴(a high-throughput experiment- and reference-guided database of traditional Chinese medicine, HERB)等中药数据库,可提供活性成分的基础信息:成分名称、化学式、分子结构、口服生物利用度(oral bioavailability, OB)、类药性特征(drug-like properties, DL)及血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)穿透能力等药代动力学参数;通过上述参数筛选,能够富集候选中药有成药潜力的化学成分信息,并结合文献挖掘,进一步明确中药复方中活性成分的具体作用靶点。与此同时,DisGeNET、治疗靶点数据库(therapeutic

target database, TTD)等疾病相关数据库,收录了大量人类基因、遗传疾病及在研/上市药物的靶点信息,可用于系统梳理疾病已知的核心作用靶点及潜在发病机制。上述数据库资源共同构成了网络药理学分析所需的基础数据支撑。

在此基础上,借助蛋白质相互作用数据库与在线分析网站进一步挖掘数据间的联系,通过数据可视化软件构建“药物-靶标-通路-疾病”网络,探究靶标涉及的相关通路与关键节点,并借助实验验证,研究药物干预疾病的基因蛋白途径,揭示药物间协同作用的内在机制。表 1 归纳总结了网络药理学常用数据库及其特点。

对于中药这类复杂的成分体系与人体庞大的生物调控网络,在整理得到药物与疾病相关靶点后,针对药物与疾病交集的靶标,通过可视化软件构建“基因-药物-靶点-疾病”多维生物网络模型,对其中特定信号节点在细胞、分子以及生物整体水平上的多层次分析^[18],结合数据分析网站对网络拓扑结构和动力学的评估与计算,为生物系统及其对各种药物治疗的反应提供可量化的描述与评估^[19]。从整体与系统角度找寻药物发挥治疗作用的关键节点。具体可视化软件与网站信息详见表 2。

2 网络药理学在中药治疗阿尔茨海默症中的应用

2.1 AD 药效物质基础

中药物质基础是中药发挥治疗作用的药效成分集合。随着液/气-质联用技术、核磁共振光谱等现代仪器分析技术的发展,大量化学成分得以分离鉴定,如何从海量数据中最大限度提取有效的化学信息成为中药研究面对的一个重要课题^[20]。网络药理学近年来被广泛应用于治疗 AD 的中药物质基础的研究,从复杂的中药体系中高效地筛选有效成分。Chen 等^[21]利用分子对接技术对中药数据库进行大范围筛选,选择与每个 AD 靶蛋白结合亲和力得分最高的前 0.5%,挑选出 1 476 种中药化合物,其中,来自姜黄、茯苓、人参等 7 种中药的 11 种化合物成药性良好,8 个是单靶标化合物,其余 3 个具有 2 个以上的靶标蛋白。另有文献报道^[22],利用深度学习和随机森林算法获得预测模型,经过与 AD 已知靶点-糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK-3 β)的匹配,发现 3-O-阿魏酰奎宁甲酯和青阳参苷元 A 可使 GSK-3 β 复合物结合更紧密、更稳定,具有抗 AD 潜力。He 等^[23]编写了由 7 个机器学习算法和深度学习模型组成的人工智能算法,基于该方法研究可能与 AD 发病

表 1 网络药理学常用数据库

类型	名称	网址	特点
中药数据库	中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)	https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php	收录499种中药及其29 384种化合物,提供对应的Pubchem id、CAS号、脂水分分配系数以及OB、类药性特征、BBB穿透能力等吸收、分布、代谢相关数据,收录数据较全但时效性一般,最新版本更新于2014年
	中医药证候关联数据库	http://www.symmap.org/	收录698种中药及25 975个成分,并整合已有数据库TCMSP、中医药综合数据库并经人工审核,提供Pubchem id、CAS号和OB值,2021年更新2.0版本
	中医药整合药理学研究平台(TCMIP)	http://www.tcmip.cn/ETCM/	收录402种药材及7 284个成分,提供全面的吸收、分布、代谢、排泄(absorption distribution metabolism excretion, ADME)、CAS号与更可靠的预测靶点信息,2019年升级至2.0版本
	天士力中药数据库	https://cloud.tasly.com/#/tcm/home	收录48 126个方剂、9 122种植物、34 967种成分、13 109个靶点和1 170 133个中药相关成分之间的相互作用,提供Pubchem id、ADME与预测靶点
	中药与化学成分数据库	http://www.chemcpd.csdb.cn/cmref/main/tcm_introduce.asp	收录22 000多种中药材和其中19 700多种化合物,包含药材的类别、性味归经、相应处方等信息,提供CAS号与化合物结构
	本草组鉴	herb.ac.cn	收录7 623种草药,49 258种化合物与12 933个靶点,集成多个中药数据库与基因表达综合数据库,提供Pubchem id和OB值
	台湾中药数据库	http://tcm.cmu.edu.tw	收录453种中药成分的61 000种中药化合物及其分子结构,更新于2014年3月
疾病数据库	天然产物活性与物种来源数据库	http://bidd.group/NPASS/	收录25 041种植物及其中的35 032种天然产物,提供预测靶点,更新于2017年
	DisGeNET疾病数据库	https://www.disgenet.org/	收录1 134 942个基因-疾病关联,以及369 554个变异-疾病关联
	药物靶标数据库	http://db.idrblab.net/ttd/	提供疾病已知或预测的蛋白质、核酸靶点与通路信息
	人类基因综合数据库	https://www.genecards.org/	收录总共356 446个基因,其中包括19 731个疾病相关基因的相应信息
蛋白数据库	在线人类孟德尔遗传数据库	https://www.omim.org	提供遗传疾病及相关基因位点的信息
	UniProt蛋白质序列数据库	https://www.uniprot.org/	提供蛋白质名称与分类、功能简介、表达、蛋白相互作用等信息,也用于查询蛋白对应的官方基因
	蛋白质结构数据库(PDB)	http://www.rcsb.org/	提供蛋白质名称、氨基酸序列、3D原子坐标、原子键信息等结构数据
	人类蛋白质图谱数据库	https://www.proteinatlas.org/	收录基因及其蛋白的详细信息,包括蛋白信息、基因名称、组织与细胞特异性、以及蛋白功能、分子功能、生物学过程、配体与免疫组化数据等
	STRING蛋白质相互作用数据库	https://string-db.org	收集6 760万种蛋白质与超过200亿已知或预测的蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)结果,用于挖掘蛋白质之间的作用关系
	HINT蛋白质相互作用数据库	http://hint.yulab.org	整理并人工筛选了8个PPI数据库(生物通用交互数据集库、分子相互作用数据库、人类蛋白质参考数据库、iRefWeb、DIP、IntAct、MIPS和PDB)的信息,用于研究蛋白质之间的关联

相关蛋白良好对接的潜在中药候选物。研究发现紫金牛、川芎、过江藤和紫茉莉中的 2,2'-[苯-1,4-二基双(甲烷二基氧基苯-4,1-二基)] 双氧乙酸,粗毛甘草素 B,过江藤定 A,紫茉莉黄素-Ⅲ和 L-缬氨酰-L-缬氨酸酐可能是治疗 AD 的潜在药物。

2.2 作用靶标

网络药理学全面系统看待疾病治疗的观点,与中医“整体观念”不谋而合,切合中药多组分多靶点的特点,被认为是筛选药物的可行选择^[24]。对于分离鉴定出的中药有效成分,众多学者使用该方法,基于生物系统整体稳态的观念进行中药研究,推动

新药发现与药物重定位。

孟雪莲等^[25]运用网络数据库探究防己中主要的生物碱活性成分,结合 DAVID 富集分析、Cytoscape 网络构建与分子对接,揭示木兰花碱、蝙蝠葛任碱、粉防己碱等成分可能通过作用于丝裂原活化蛋白激酶 1、蛋白激酶 B1(AKT serine/threonine kinase 1, AKT1)等靶点,经丝裂原活化蛋白激酶等信号通路发挥防治 AD 的作用。Liu 等^[26]经靶标预测、PPI 与富集分析、分子对接等研究手段,发现淫羊藿苷可能通过调节蛋白激酶 Ca/肿瘤坏死因子/肿瘤蛋白 P53/AKT1/V-Rel 网状内皮增

表 2 常用可视化软件与分析网站

名称	网址	功能
PubChem	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/	输入成分名称或PubChem id可获取成分分子式信息及2D、3D结构文件
Swiss Target Prediction	http://www.swisstargetprediction.ch/	基于与已知化合物的二维和三维结构的相似性来预测化合物的靶标
韦恩图	https://bioinfo.cnb.csic.es/tools/venny/	绘制疾病与中药的交集作用靶标的韦恩图
京都基因与基因组百科全书 (KEGG)	https://www.kegg.jp/	提供基因、蛋白质、生化反应以及通路综合生物信息
David生物信息数据库	https://david.ncifcrf.gov/home.jsp	提供全面的功能注释工具,分析基因背后的生物过程和途径,包括基因本体(gene ontology, GO)富集分析与KEGG通路分析,用于识别系统参与的生物过程和通路
中药分子机制的生物信息学分析工具	http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/	专门为研究中医分子机制研究而设计的在线生物信息学分析工具,整合中药靶标预测、分析与网络可视化于一体
Cytoscape软件	https://cytoscape.org/	用于网络的可视化,其中CytoNCA可用于分析PPI网络,节点的中介中心性,度中心性,接近中心性用以确定节点在网络中的重要程度

生病毒癌基因同源物 A/核因子 κ B 亚基 1 信号通路治疗 AD。Gu 等^[27]通过网络筛选、体外分子对接,结合实验验证探究穿心莲对 AD 治疗的潜在分子机制,其可能通过对淀粉样前体蛋白- β -分泌酶 1-糖原合成酶激酶 3 β 信号轴和炎症反应的调节发挥神经保护作用。Jiang 等^[28]使用网络药理学方法构建三七总皂苷成分-疾病共同靶点网络,并运用拓扑分析预测了三七总皂苷治疗 AD 潜在机制,发现三七总皂苷对 AD 神经元损伤的保护作用可能与抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白和自噬激活有关。Zhou 等^[29]研究中华鳖治疗 AD 的物质基础和潜在机制,首先在网络数据库中筛选出 105 个化合物和 38 个靶标。主要活性成分包括生物碱类小檗碱、醋酸金酰胺、反式紫丁香苷等,靶点包括炎症相关蛋白,例如 AKT、磷酸肌醇 3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)等,分析得出炎症和胆碱功能障碍占据网络的主导地位,并用 A β_{25-35} 诱导的 PC12 细胞和原代海马神经元损伤模型验证了两种活性化合物对神经元的保护作用。结果表明,受试化合物能显著提高 A β_{25-35} 损伤的 PC12 细胞和原代海马神经元的存活率,抑制其凋亡。经由蛋白质免疫印迹实验发现中华鳖对 PI3K 和 AKT 蛋白表达有显著影响。

对于更为复杂的中药复方,网络药理学有助于更加高效地锁定关键组分、关键靶点。一般认为 OB $\geq$ 30%, DL 值 $\geq$ 0.18 的物质能被较好地吸收和代谢,以此作为中药“类药”化合物的选择标准^[30]。结合网络药理学相关应用,研究中医复方治疗 AD 的机制概况见表 3。实验常用美金刚胺或多奈哌齐作为阳性对照药。

2.3 中药组方配伍规律研究

针对“痴呆”、“呆症”的中药复方众多,对于不同症候分型,有不同的中药组方配伍,且方剂配伍

遵循“君、臣、佐、使”,对这些数据的分析可为中药配伍与 AD 的防治提供理论依据与支持。在开心散组方中,人参与茯苓分别作为君药和臣药,用于治疗 AD 的主要症状与体征;远志与石菖蒲则作为佐药和使药,以增强君臣药物的疗效,并引导诸药作用于疾病靶点。Luo 和 Li 等^[31]构建“中药-靶标”、“化合物-靶标”网络、GO 富集和通路分析对中药方剂开心散进行研究,考察了上述 4 味药物中 AD 相关靶点的分布情况,在鉴定出的 39 个靶标中,君药人参占 18 个,数量最多,体现了中医理论的一致性。同时,开心散中 4 味药物共有 6 个共同靶点,提示开心散可通过作用于这些关键靶点发挥增效作用。Wang 等^[32]从与 AD 有着密切联系的 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)处方中,筛选出前 10 名常用中药及相应的 275 种有效成分,通过成分与疾病靶点的对比分析,确定了 61 个共有靶点。构建药理网络,确定了 26 个关键目标和 154 个代表性成分。进一步的富集分析表明,共同的靶点参与调节 T2DM 和 AD 相关的多种途径。经网络分析后发现,丹参、甘草和山药的组合包含绝大多数代表性成分,该研究为联合治疗 AD 与 T2DM 提供新的方剂组合。应用网络药理学的系统整体性,结合中医证候分布特点,为进一步研究组方配伍规律提供启发。

3 问题与挑战

将网络药理学应用于中药防治 AD 的研究中,借助计算机技术大幅减少实验室中筛选的工作量,有助于快速高效的发现防治 AD 的有效中药或中药活性成分,也有助于传统中医药在神经退行性疾病中创新应用。然而,网络药理学应用于中药防治 AD 的研究中依然面临许多问题与挑战。

第一,利用网络药理学方法筛选出的候选中药

表3 中药复方治疗AD的机制研究

方剂	组成	筛选方法	细胞或动物模型	作用途径	参考文献
甘豆汤	大黄、黄连、莪术、姜黄、鱼腥草、泽泻、三七、白芍、山茱萸	中药数据库结合ADME筛选,GO富集与通路分析,网络构建	冈田酸诱导人神经母细胞瘤细胞损伤	筛选出21种潜在活性化合物和68个相关靶点,富集分析发现该方主要干预淀粉样蛋白生成通路、丝裂原活化蛋白激酶通路和IL-17通路,复方中的泽泻醇B可与 β -分泌酶1、依赖双链RNA的蛋白激酶和胱天蛋白酶3稳定结合	[33]
古汉养生精	人参、炙黄芪、枸杞子、女贞子、菟丝子、金樱子、淫羊藿、白芍、炒麦芽、黄精、炙甘草	数据库结合BBB筛选,构建化学成分-靶标-通路网络和PPI网络	$A\beta_{25-35}$ 诱导人神经母细胞瘤细胞损伤模型	发现其中155种潜在活性化合物可能穿过血脑屏障并与677个靶点相互作用,其中293个特异性靶点与AD相关,主要参与并调控淀粉样蛋白聚集通路及磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B信号通路,从而治疗AD。同时体外实验发现其中的甘草素和人参皂苷Rh4可显著下调 $A\beta$ 诱导人神经母细胞瘤细胞中的 β -分泌酶1表达	[34]
二精丸	黄精、枸杞	数据挖掘、GO富集分析与KEGG通路分析	$A\beta_{25-35}$ 诱导的大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤细胞损伤模型	复方中3种化合物(多黄精A、多黄精C和4',5-二羟基黄酮)能显著提高细胞存活率和 Ca^{2+} 水平	[35]
苓栀猪胆方	黄芩、栀子、熊掌	TCMSP数据库结合文献的文本挖掘,构建“化合物-靶标”网络并进行PPI、GO富集分析	淀粉样蛋白前体蛋白/早老素1双转基因小鼠	从复方中鉴定出14个化合物,对应135个靶标,可恢复海马CA1区神经元数量,减少对神经功能的损伤,改善小鼠空间学习记忆能力	[36]
小续命汤	黄芩、芍药、甘草、防己、人参、桂枝、杏仁、麻黄、川芎、附子、防风、生姜	ADMET筛选、靶标网络分析与分子对接技术	硝普钠、连二亚硫酸钠与氯化钾处理的人神经母细胞瘤细胞	筛选出62种成分与大于等于10个AD相关靶点相互作用,其中来自人参和防己的蝙蝠葛碱和防己诺林碱可在乙酰胆碱酯酶抑制试验抑制乙酰胆碱酯酶活性,后者还可提升细胞活力	[37]
智脑胶囊	党参、黄芩、黄精、肉苁蓉、郁金、石菖蒲、川芎、地龙	整合中药数据库,疾病与蛋白质数据库,进行GO富集分析与KEGG通路分析	D-半乳糖和亚硝酸钠诱导的ICR小鼠AD模型	其活性成分,如 β -谷甾醇、槲皮素和黄芩素等可下调胱天蛋白酶-3和肿瘤坏死因子- α 的蛋白表达,上调血管内皮生长因子A和丝裂原活化蛋白激酶1的表达,并影响T细胞受体、肿瘤坏死因子及丝裂原活化蛋白激酶信号通路	[38]
养血清脑丸	当归、熟地黄、川芎、白芍、鸡血藤、延胡索、钩藤、夏枯草、珍珠母、决明子、细辛	中药数据库整理、文献数据挖掘与富集分析	$A\beta_{1-42}$ 诱导的大鼠肝星状细胞 $A\beta$ 积累模型	可调节血小板聚集和血管收缩/舒张信号通路来增加脑血流速度;通过调节脂联素,肝细胞中脂肪酸合酶活性,或通过过氧化物酶体增殖物激活受体、视黄酸受体和维生素D受体介导的类视黄醇X受体依赖性调节,改善肝脏糖脂代谢,促进肝细胞内 $A\beta$ 的降解。	[39]

单体或复方多停留在体内外研究阶段,缺少有说服力的中药治疗AD的临床试验数据,导致其临床疗效与安全性证据薄弱。第二,目前AD机制存在不同假说,也存在不同中医防治理论。AD发病机制及中医病因病机均不明晰的特点,减弱了基于不同假说的中药防治AD的机制研究及药效研究的可信度和通用性。第三,网络药理学对中药君臣佐使及配伍规律的阐释较为简单,缺乏对“君药主导-臣药协同-佐使调和”动态过程的详细验证,难以揭示配伍与AD多靶点干预之间的因果关联。

除上述AD领域特有外,用网络药理学研究中药还普遍存在一些技术瓶颈,例如:中药及其复方成分复杂,物质基础的研究比较耗时;目前的中药数据库覆盖面不足,部分活性成分缺少CAS号等信息;不同数据库之间编码不统一,导致检索、比对与数据共享困难等。这些问题并非AD方向所独有,需在后续工作中通过大数据与数据库标准化等手段逐步解决。

在网络药理学应用于中药防治AD的研究中,建立针对AD的中药及其复方的专属详细数据库

是很有必要的,通过数据库之间的关联,建立信息更精确、覆盖更全面的数据库将有利于网络药理学在中药防治AD的研究中发挥更大作用。同时,需要将网络药理学研究与转录组学、蛋白组学、代谢组学等系统生物学技术及其他生信分析相结合,并增加生物学验证,提高分析结果的准确性、有效性,为中药防治AD提供理论基础。

【参考文献】

[1] THAKRAL S, YADAV A, SINGH V, et al. Alzheimer's disease: Molecular aspects and treatment opportunities using herbal drugs[J]. Ageing Res Rev, 2023, 88: 101960.
[2] LIU N, HAZIYIHAN A, ZHAO W, et al. Trajectory of brain-derived amyloid beta in Alzheimer's disease: where is it coming from and where is it going?[J]. Transl Neurodegener, 2024, 13(1): 42.
[3] ZHANG X, WANG J, ZHANG Z, et al. Tau in neurodegenerative diseases: molecular mechanisms, biomarkers, and therapeutic strategies[J]. Transl Neurodegener, 2024, 13(1): 40.
[4] 戴建英, 王辉, 刘敏, 等. 阿尔茨海默病的病理模型及代谢组学研究进展 [J]. 药学服务与研究, 2021, 21(4): 241-247.
[5] SONI U, SINGH K, JAIN D, et al. Exploring Alzheimer's disease treatment: Established therapies and novel strategies for future care[J]. Eur J Pharmacol, 2025, 998: 177520.

- [6] LI S, YANG J. Pathogenesis of Alzheimer's disease and therapeutic strategies involving traditional Chinese medicine[J]. RSC Med Chem, 2024, 15(12): 3950-3969.
- [7] DHILLON S. Aducanumab: First Approval[J]. Drugs, 2021, 81(12): 1437-1443.
- [8] LARKIN H D. Lecanemab Gains FDA Approval for Early Alzheimer Disease[J]. Jama, 2023, 329(5): 363-363.
- [9] KLOSE J, GRIEHL C, ROßNER S, et al. Natural Products from Plants and Algae for Treatment of Alzheimer's Disease: A Review[J]. Biomolecules, 2022, 12(5): 694.
- [10] NOGALES C, MAMDOUH Z M, LIST M, et al. Network pharmacology: curing causal mechanisms instead of treating symptoms[J]. Trends Pharmacol Sci, 2022, 43(2): 136-150.
- [11] HOPKINS A L. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery[J]. Nat Chem Biol, 2008, 4(11): 682-690.
- [12] 李梢. 中医药计算系统生物学与寒热证候研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2007, 9(1): 105-111.
- [13] 吴驰, 刘奇, 张兰, 等. "益智调神"针法治疗阿尔茨海默病的理论探析与临证发挥 [J]. 中国医药导报, 2025, 22(19): 100-104,114.
- [14] 曹珊, 陈智慧, 秦静琪, 等. 中药及其有效成分治疗阿尔茨海默病研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(10): 258-268.
- [15] 雷霞, 王加朋, 佟玉良, 等. 六味地黄丸对阿尔茨海默病秀丽隐杆线虫模型的神经保护作用 [J]. 中成药, 2024, 46(2): 615-619.
- [16] 任金凤, 刘晓语, 游录妍, 等. 地黄饮子防治阿尔茨海默症和帕金森病的研究进展 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2024, 26(8): 2069-2075.
- [17] LUO L, PAN Y, CHEN F, et al. Exploring the potential mechanism of Polygonatum sibiricum for Alzheimer's disease based on network pharmacology and molecular docking: An observational study[J]. Medicine, 2024, 103(52): e40726.
- [18] 解静, 高杉, 李琳, 等. 网络药理学在中药领域中的研究进展与应用策略 [J]. 中草药, 2019, 50(10): 2257-2265.
- [19] LI S, ZHANG B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application[J]. Chin J Nat Med, 2013, 11(2): 110-120.
- [20] 李亚美. 基于多学科交叉的中药药效物质基础研究方法和思路概述 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(9): 1644-1648.
- [21] CHEN B W, LI W X, WANG G H, et al. A strategy to find novel candidate anti-Alzheimer's disease drugs by constructing interaction networks between drug targets and natural compounds in medical plants[J]. Peer J, 2018, 6: e4756.
- [22] CHEN H Y, CHEN J Q, LI J Y, et al. Deep Learning and Random Forest Approach for Finding the Optimal Traditional Chinese Medicine Formula for Treatment of Alzheimer's Disease[J]. J Chem Inf Model, 2019, 59(4): 1605-1623.
- [23] HE X, ZHAO L, ZHONG W, et al. Insight into potent leads for Alzheimer's disease by using several artificial intelligence algorithms[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 129: 110360.
- [24] JARRELL J T, GAO L, COHEN D S, et al. Network Medicine for Alzheimer's Disease and Traditional Chinese Medicine[J]. Molecules, 2018, 23(5): 1143.
- [25] 孟雪莲, 张靖. 探讨防己生物碱成分防治阿尔茨海默病的作用机制——基于网络药理学和分子对接 [J]. 辽宁大学学报(自然科学版), 2024, 51(4): 315-326.
- [26] LIU Y, LI H, WANG X, et al. Anti-Alzheimers molecular mechanism of icariin: insights from gut microbiota, metabolomics, and network pharmacology[J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 277.
- [27] GU L, LU J, LI Q, et al. A network-based analysis of key pharmacological pathways of Andrographis paniculata acting on Alzheimer's disease and experimental validation[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 251: 112488.
- [28] JIANG Y, LI S, XIE X, et al. Exploring the Mechanism of Panax notoginseng Saponins against Alzheimer's Disease by Network Pharmacology and Experimental Validation[J]. Evid Based Complementary Altern Med, 2021, 2021: 5730812.
- [29] ZHOU F, HE K, GUAN Y, et al. Network pharmacology-based strategy to investigate pharmacological mechanisms of Tinospora sinensis for treatment of Alzheimer's disease[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 259: 112940.
- [30] FANG Z, TANG Y, YING J, et al. Traditional Chinese medicine for anti-Alzheimer's disease: berberine and evodi-amine from Evodia rutaecarpa[J]. Chin Med, 2020, 15: 82.
- [31] LUO Y, LI D, LIAO Y, et al. Systems Pharmacology Approach to Investigate the Mechanism of Kai-Xin-San in Alzheimer's Disease[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 381.
- [32] WANG Y Z, MENG L, ZHUANG Q S, et al. Screening Traditional Chinese Medicine Combination for Cotreatment of Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes Mellitus by Network Pharmacology[J]. J Alzheimers Dis, 2021, 80(2): 787-797.
- [33] YE S, ZHANG S, ZHANG L, et al. Screening and experimental validation of modified Gandou Decoction-targeted inhibitors for alleviating AD components via network pharmacology, machine learning, and molecular dynamics simulation[J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1685866.
- [34] CHEUNG S, ZHONG Y, WU L, et al. Mechanism interpretation of Guhan Yangshengjing for protection against Alzheimer's disease by network pharmacology and molecular docking[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 328: 117976.
- [35] YANG X, GUAN Y, YAN B, et al. Evidence-based complementary and alternative medicine bioinformatics approach through network pharmacology and molecular docking to determine the molecular mechanisms of Erjing pill in Alzheimer's disease[J]. Exp Ther Med, 2021, 22(5): 1252.
- [36] XU W, REN B, ZHANG Z, et al. Network pharmacology analysis reveals neuroprotective effects of the Qin-Zhi-Zhu-Dan Formula in Alzheimer's disease[J]. Front Neurosci, 2022, 16: 943400.
- [37] SHEN Y, ZHANG B, PANG X, et al. Network Pharmacology-Based Analysis of Xiao-Xu-Ming Decoction on the Treatment of Alzheimer's Disease[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 595254.
- [38] MA Y, HUANG S, JIANG H, et al. Mechanism of Zhinao Capsule in Treating Alzheimer's Disease Based on Network Pharmacology Analysis and Molecular Docking Validation[J]. J Healthc Eng, 2022: 5708769.
- [39] ZHANG Y, GUO K, ZHANG P, et al. Exploring the mechanism of YangXue QingNao Wan based on network pharmacology in the treatment of Alzheimer's disease[J]. Front Genet, 2022, 13: 942203.

〔收稿日期〕 2022-10-18 〔修回日期〕 2026-02-23
〔本文编辑〕 崔俐俊