

基于网络药理学和分子对接技术的黄精血管认知保护作用机制研究

刘韵, 邵尉, 魏丹, 王峰

Study on the improvement mechanisms of vascular cognitive impairment from *Polygonatum* based on network pharmacology and molecular docking techniques

LIU Yun, SHAO Wei, WEI Dan, WANG Feng

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202512029>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

基于网络药理学及分子对接研究愈肠颗粒治疗溃疡性结肠炎的分子机制

Exploring the mechanism of Yuchang granule on ulcerative colitis based on network pharmacology and molecular docking

药学实践与服务. 2026, 44(4): 209-215 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202407027

基于网络药理学和分子对接技术研究路路通抗肿瘤的潜在机制

The antitumor mechanism of *Fructus liquidambaris* based on network pharmacology and molecular docking

药学实践与服务. 2026, 44(1): 32-38 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202404067

基于网络药理学、分子对接技术及体外实验验证探究健复饮治疗勃起功能障碍的作用机制

Mechanism of Jianfu mixture in the treatment of erectile dysfunction based on network pharmacology analysis, molecular docking and *in vitro* experimental validation

药学实践与服务. 2026, 44(6): 296-305 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202407013

基于网络药理学与分子对接探讨桑麻杏贝汤治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的机制研究

Study on the potential mechanism of SMXBT in the treatment of AECOPD by network pharmacology and molecular docking

药学实践与服务. 2026, 44(3): 144-151 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202311018

基于网络药理学与分子对接技术研究制痂酊治疗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



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 论著 ·

基于网络药理学和分子对接技术的黄精血管认知保护作用机制研究

刘 韵, 邵 尉, 魏 丹, 王 峰 (辽宁医药职业学院, 辽宁 沈阳 110101)

[摘要] **目的** 基于网络药理学和分子对接技术, 探讨黄精改善血管性认知障碍(VCI)的潜在作用机制。**方法** 通过 TCMSP 数据库筛选黄精活性成分, 利用 SwissTargetPrediction 预测其作用靶点; 从 GeneCards 和 OMIM 数据库获取 VCI 疾病相关靶点, 取交集得到黄精干预 VCI 的潜在靶点。利用 Cytoscape 构建“药物-成分-靶点-通路”网络, 通过 STRING 数据库构建蛋白相互作用(PPI)网络并筛选核心靶点, 采用 R 语言进行基因本体(GO)功能与京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析, 最后通过 AutoDock 对核心成分与核心靶点进行分子对接验证。**结果** 共筛选出黄精 12 个活性成分, 对应 352 个靶点, VCI 相关靶点 3515 个, 交集靶点 177 个。PPI 网络分析显示 PPI 网络分析提示信号转导与转录激活因子 3(STAT3)、SRC、表皮生长因子受体(EGFR)、B 细胞淋巴瘤 2(BCL2)、缺氧诱导因子 1 α (HIF1A)等为核心靶点。GO 和 KEGG 富集分析揭示, 黄精可能通过调控晚期糖基化终末产物-受体(AGE-RAGE)、磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B(PI3K-Akt)、脂质与动脉粥样硬化等信号通路, 参与神经炎症、氧化应激及细胞凋亡等生物学过程。分子对接结果显示, 核心活性成分(甘草素、黄芩素)与核心靶点 EGFR、BCL2、SRC 均具有良好的结合亲和力。**结论** 黄精具有多成分、多靶点、多通路的 VCI 保护作用, 其机制可能与调控 STAT3、BCL2、HIF1A 等核心靶点及 AGE-RAGE、PI3K-Akt 等信号通路密切相关。本研究为黄精的临床合理应用及其抗 VCI 分子机制的深入阐明提供了重要的理论依据。

[关键词] 黄精; 血管性认知障碍; 网络药理学; 分子对接; 作用机制

[文章编号] 2097-2024(2026)00-0001-08

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202512029

Study on the improvement mechanisms of vascular cognitive impairment from *Polygonatum* based on network pharmacology and molecular docking techniques

LIU Yun, SHAO Wei, WEI Dan, WANG Feng (Liaoning Vocational College of Medicine, Shenyang 110101, China)

[Abstract] **Objective** To explore the potential mechanism of *Polygonatum* in improving VCI based on network pharmacology and molecular docking techniques. **Methods** The active components of *Polygonatum* were screened from the TCMSP database, and corresponding targets were predicted by the SwissTargetPrediction database. VCI-related targets were obtained from the GeneCards and OMIM databases. Intersection targets between *Polygonatum* and VCI were identified as potential therapeutic targets. A “herb-component-target-pathway” network was constructed using Cytoscape. PPI network was established via the STRING database to screen core targets. GO functional enrichment and KEGG pathway analyses were performed using R language. Molecular docking was conducted using AutoDock to validate the binding affinity between core components and core targets. **Results** A total of 12 active components of *Polygonatum* were identified, corresponding to 352 targets. A total of 3,515 VCI-related targets were retrieved, yielding 177 intersection targets. PPI network analysis suggested that STAT3, SRC, EGFR, BCL2, and HIF1A might be the core targets. GO and KEGG enrichment analyses indicated that *Polygonatum* might exert its effects by modulating the AGE-RAGE, PI3K-Akt, lipid and atherosclerosis signaling pathways, involving biological processes such as neuroinflammation, oxidative stress, and apoptosis. Molecular docking results showed that core active components (liquiritigenin, wogonin) had good binding affinity with core targets EGFR, BCL2, SR. **Conclusion** *Polygonatum* exerts a protective effect against VCI through a multi-component, multi-target, and multi-pathway mechanism. Its underlying mechanism may be closely associated with the regulation of core targets such as STAT3, BCL2, and HIF1A, as well as key signaling pathways including AGE-RAGE and PI3K-Akt. This study provided an important theoretical basis for the rational clinical application of *Polygonatum* and the in-depth elucidation of its anti-VCI molecular mechanism.

[Key words] *Polygonatum*; vascular cognitive impairment; network pharmacology; molecular docking; mechanism of action

[基金项目] 辽宁省教育厅高校基本科研 projects (LJ242414289010); 辽宁省博士科研启动基金计划项目 (2025-BS-0926)

[作者简介] 刘 韵, 博士, 讲师, 研究方向: 中药制剂, Email: liuyun@lnvc.edu.cn

[通信作者] 王 峰, 教授, 硕士生导师, 研究方向: 中药制剂, Email: wangfeng@lnvc.edu.cn

血管性认知障碍(VCI)是由脑血管病变导致的认知障碍综合征,已成为继阿尔茨海默病之后全球第二大痴呆原因^[1]。VCI 的病理发生涉及脑血流损伤^[2]、微血管病变^[3]、脑白质损伤^[4]、神经炎症和氧化应激等多因素协同作用形成的复杂病理生理网络^[5]。目前,临床治疗 VCI 的疗法对此缺乏针对性。

中药多成分、多靶点的特点契合 VCI 复杂发病机制。黄精作为药食两用中药材,具有补气养阴、益肾健脾的传统功效,在中医临床中常用于虚损、早衰及记忆衰退的调治^[6]。现代研究证实其多糖、皂苷等成分具有调节免疫、抗氧化、抗神经炎症等多重活性^[7-8],恰好针对 VCI 的上述核心病理环节。然而,现有网络药理学研究多聚焦于阿尔茨海默病或痛风等疾病,其疾病靶点体系多围绕 β -淀粉样蛋白沉积、tau 蛋白过度磷酸化或尿酸代谢紊乱构建^[9-10],与 VCI 以慢性脑低灌注、白质损伤和血脑屏障功能障碍为核心的病理网络存在本质区别。

因此,本研究系统地将网络药理学分析锚定于 VCI 特有的病理网络,筛选黄精抗 VCI 的活性成分、预测潜在作用靶点及核心信号通路,并通过分子对接验证关键成分与靶点的结合活性,旨在从“血管-神经”整合视角揭示黄精干预 VCI 的分子机制,为黄精的现代化开发及 VCI 的中医药防治提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 黄精活性成分的筛选及靶点的获取

在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)(<https://www.tcmsp-e.com/>)中以“黄精”为关键词搜索对应活性成分,按口服利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 且类似药性(drug-likeness, DL) ≥ 0.18 的标准筛选有效活性成分,按口服利用度(OB) $\geq 30\%$ 且类似药性(DL) ≥ 0.18 的标准筛选有效活性成分,该标准是网络药理学中广泛采用的经验性筛选条件^[11]。OB $\geq 30\%$ 通常表明化合物具有较好的口服吸收潜力,而 DL ≥ 0.18 则基于 Lipinski 五规则等原理,反映化合物具有与已知药物相似的化学结构特性,从而更可能具备生物活性。

将经 TCMSP 筛选的候选成分以 SMILES 格式导入 SwissTargetPrediction 数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch/>),限定物种为“Homo sapiens”,选取 Probability > 0 的预测靶点作为该成分的潜在作用靶点。整合所有成分的预测靶点,剔

除重复值,即得黄精类药小分子成分的预测靶点集

1.2 VCI 靶点的筛选

依托 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)和人类孟德尔遗传在线数据库(Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM)(<https://www.omim.org/>)数据库,以“vascular cognitive impairment”为关键词检索与 VCI 相关的靶点信息。在从 GeneCards 数据库获取的初始靶点列表中,依据该数据库的相关度值(relevance score)进行筛选。参考同类网络药理学研究的常用标准及本数据集分数的分布情况,设定相关度值 Relevance score ≥ 5 作为筛选阈值,聚焦与 VCI 病理过程核心关联更强的基因。将 GeneCards 数据筛选后的 VCI 靶点集与从 OMIM 数据库获取的靶点进行合并去除重复,得到优化的 VCI 疾病靶点库。利用 R 语言的 VennDiagram 包绘制韦恩图,找出黄精活性成分靶点与 VCI 相关靶点的交集,该交集即为黄精治疗 VCI 的潜在作用靶点。

1.3 黄精活性成分与疾病靶点网络图的构建

整理并记录黄精所含成分与对应靶点的关联信息,利用 Cytoscape3.9.1 软件对构建的关联信息开展网络拓扑结构分析,并绘制“黄精-活性成分-VCI 靶点-通路”网络图,直观展示各要素间相互关系。

1.4 蛋白靶点相互作用网络的构建和关键核心靶点的筛选

利用相互作用基因库检索工具 STRING(<https://stringdb-orgs.libproxy.xmu.edu.cn:443>)数据库,设定物种为“智人(homo sapiens)”,其他参数为默认值,分析靶基因编码的蛋白质间相互作用(protein-protein interaction, PPI),构建 PPI 网络。导出该 PPI 网络图并以 TSV 格式文件下载保存,并运用 Cytoscape3.9.1 对网络进行分析。

1.5 基因本体论功能和京都基因与基因组百科全书通路富集分析

借助 R 语言对黄精与 VCI 的交集靶点数据进行基因本体论(Gene Ontology, GO)功能分析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,以校正 $P < 0.05$ 为筛选有统计学差异的标准,将筛选结果按 *Gentio rate* 值从小到大排序。分别选取 GO 分析前 10 个结果和 KEGG 分析前 20 个结果,绘图直观呈现。

1.6 分子对接

为从黄精-VCI 靶点蛋白互作网络中识别出拓

扑学重要性高的核心靶点,利用 Cytoscape 软件(版本 3.9.1)的 CytoHubba 插件,同时采用了最大团中心性(maximum clique centrality, MCC)、度值(degree)及介数中心性(betweenness centrality)3 种算法对网络中的所有节点(靶点)进行评分与排序。设定复合标准:提取在 MCC、度值、介数中心性 3 种算法排序中均位列前 15 位的靶点,取三者的交集,将这些靶点定义为本 PPI 网络的核心靶点。挑选前 4 的相关靶点和前 4 的化合物开展分子对接实验。从 Pubchem 数据库下载核心化合物三维结构 sdf 文件,从 RCSB 数据库获取关键靶点的 pdb 文件作为受体。在 AutoDock 中进行对接,统计对接分数,对接以靶点活性口袋为中心,设置网格中心坐标及尺寸为 $2.0 \times 2.0 \times 2.0 \text{ nm}^3$,步长 0.0375 nm ,参数默认 exhaustiveness=32。以结合能 $< -5.0 \text{ kcal/mol}$

判定有效结合,结合能越低,亲和力和发生作用的可能性越大。

2 结果

2.1 VCI 靶点筛选结果

从 GeneCards 数据库初步检索到与“vascular cognitive impairment”相关的基因共 10668 个,通过 Relevance score ≥ 5 的阈值筛选后,获得高相关度 VCI 靶点 5634 个。从 OMIM 数据库补充获得 VCI 相关靶点 4968 个。合并两个数据库并去重后,构建的优化 VCI 疾病靶点库共包含 3515 个靶点。

2.2 黄精活性成分筛选与靶点预测

通过 TCMSP 筛选到的黄精活性成分共 12 个(表 1),经 SwissTargetPrediction 数据库搜索黄精的靶点,整理后得到 352 个靶点。

表 1 黄精活性成分基本信息

分子编号	分子名称	口服利用度(OB, %)	药物相似性(DL)	半衰期
MOL001792	DFV/甘草素	32.76	0.18	17.89
MOL002714	黄芩素	33.52	0.21	16.25
MOL002959	3'-甲氧基大豆黄素	48.57	0.24	17.04
MOL000358	β -谷甾醇	36.91	0.75	5.36
MOL000359	谷甾醇	36.91	0.75	5.37
MOL003889	甲基原薯蓣皂苷	35.12	0.86	5.48
MOL004941	(2R)-7-羟基-2-(4-羟苯基)-4-苯丙二氢呋喃	71.12	0.18	18.09
MOL000546	薯蓣皂苷元	80.88	0.81	4.14
MOL006331	4',5-二羟基黄酮	48.55	0.19	18.01
MOL009760	西伯利亚黄芩苷	35.26	0.86	5.44
MOL009763	(+)-丁香脂素-O- β -D-葡萄糖苷	43.35	0.77	3.2
MOL009766	中华獐牙菜素1	34.72	0.78	5.25

2.3 交集靶点

对黄精和 VCI 的靶点基因取交集,得到 177 个交集靶点基因(图 1),这些交集靶点基因将作为黄精治疗 VCI 的潜在靶点用于下文分析。

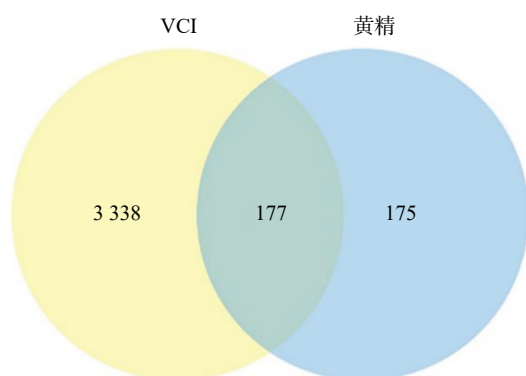


图 1 黄精靶点与 VCI 交集靶点韦恩图

注:蓝色为黄精靶点数,黄色为血管性认知障碍靶点数。

2.4 黄精干预 VCI 的成分-靶点-通路网络构建与分析

在黄精-活性成分-VCI 网络中, PIK3CB、

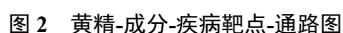
PIK3CA、MAPK3、EGFR 和 PIK3CD 等靶点连接的边线更多,与网络中其他元素关联广泛,被推测为黄精干预 VC 的关键靶点。同时,甘草素、黄芩素、(2R)-7-羟基-2-(4-羟苯基)-4-苯丙二氢呋喃及 4',5-二羟基黄酮等成分在网络中的度值也较大,可能在黄精干预 VCI 的过程中发挥重要作用(图 2)。

2.5 交集靶点 PPI 网络分析

交集靶点编码蛋白 PPI 网络显示,排名前五的靶点为 STAT3、SRC、EGFR、BCL2 和 HIF1A(图 3)。

2.6 交集靶基因 GO 富集分析

交集靶基因的 GO 富集结果显示,共 77 个生物过程(BP)、22 个细胞组分(CC)和 43 个分子功能(MF),按 P 值大小列出各模块排名前 10 的条目(图 4)。其中, BP 主要涉及细胞对 β -淀粉样蛋白的反应、miRNA 转录的负调控、血管内皮生长因子信号通路等多种信号通路; CC 主要涉及溶酶体囊泡、膜筏、突触前膜等结构; MF 主要涉及雌激



富集分数

生物过程

细胞成分

分子功能

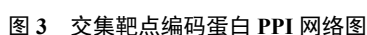
BP

CC

MF

Category	Term	BP (Green)	CC (Orange)	MF (Blue)
生物过程	细胞死亡, 细胞凋亡, 细胞自噬	1.4	1.15	1.45
	微小RNA介导的负调控	1.4	1.05	1.4
	细胞内共生因子信号通路	1.4	1.0	1.35
	细胞内共生因子的正调控	1.4	0.95	1.3
	细胞内共生因子信号通路抑制	1.4	0.85	1.25
	微小RNA介导的共生因子受体、信号通路	1.4	0.8	1.2
	微小RNA介导的共生因子受体、信号通路抑制	1.4	0.75	1.15
	微小RNA介导的共生因子受体、信号通路抑制	1.4	0.7	1.1
	巨噬细胞吞噬和清除因子信号通路	1.4	0.65	1.05
	Ko_ 信号通路	1.4	0.6	1.0
细胞成分	胞质管	1.1	1.15	1.1
	微管 (细胞)	1.05	1.1	1.05
	交联微管	1.0	1.05	1.0
	受体蛋白复合体	0.95	1.0	0.95
	神经细胞体	0.85	0.95	0.85
	微管	0.8	0.9	0.8
	神经-内分泌	0.75	0.85	0.75
	感觉受体	0.7	0.8	0.7
	细胞表面	0.65	0.75	0.65
	细胞表面	0.6	0.7	0.6
分子功能	细胞骨架, 细胞骨架结合	1.5	1.45	1.5
	细胞骨架, 细胞骨架结合	1.45	1.4	1.45
	细胞骨架的负调控	1.4	1.35	1.4
	细胞骨架的正调控	1.35	1.3	1.35
	细胞骨架结合	1.3	1.25	1.3
	细胞骨架结合	1.25	1.2	1.25
	GTP 结合, 调节蛋白复合体结合	1.2	1.15	1.2
	调节蛋白神经蛋白因子受体结合	1.15	1.1	1.15
	巨噬细胞吞噬和清除因子信号通路	1.1	1.05	1.1
	巨噬细胞吞噬和清除因子信号通路	1.05	1.0	1.05

注: 纵坐标代表基因富集分值, 横坐标为具体的 GO 功能描述条目。



素 2-羟化酶活性、雌激素响应元件结合、类固醇羟化酶活性等多种活性。表明黄精可能通过这些过程对 VCI 进行干预。

交集靶基因 KEGG 富集结果如图 5 所示, 交集靶基因涉及 45 条通路。这些过程涵盖了多个方

面的疾病和信号通路。在肿瘤相关领域,包括 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药、前列腺癌、乳腺癌、胃癌等多种癌症相关情况;在代谢和内分泌方面,有内分泌耐药以及 AGE-RAGE 信号通路在糖尿病并发症中的作用;在信号传导通路方面,包含磷脂酶 D 信号通路、Rap1 信号通路、Ras 信号通路、PI3K-Akt 信号通路等;在感染相关方面,涉及卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染、人巨细胞病毒感染;在致癌机制方面,有化学致癌-受体激活、化学致癌-活性氧种类。此外,还与癌症中的蛋白聚糖、癌症中的微小 RNA、局灶黏附、脂质和动脉粥样硬化等过程相关,甚至和神经退行性疾病阿尔茨海

默病也存在关联。提示黄精的活性成分可能通过对上述多种生物途径进行精准控制和干预来调节机体的生理功能,纠正因 VCI 引发的病理状态,进而发挥对 VCI 的治疗功效。

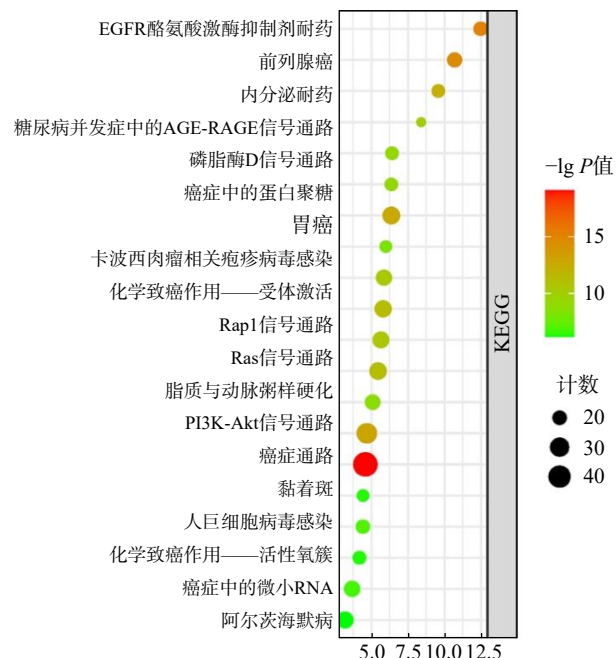


图 5 靶点基因 KEGG 富集

注:横坐标代表基因比例,即映射到该通路的靶点基因数占所有富集靶点基因总数的比例;纵坐标为具体的 KEGG 通路描述。气泡的大小代表映射到该通路上的靶点基因数量,基因数越多气泡越大。气泡的颜色代表富集分析的显著性水平,颜色由浅至深表示显著性逐渐增强。

2.8 分子对接结果

“药物-成分-疾病靶点图”网络中所选核心成分甘草素、黄芩素、(2R)-7-羟基-2-(4-羟苯基)-4-苯丙二氢呋喃、4',5-二羟基黄酮与核心靶点 STAT3、SRC、EGFR、BCL2 对接结合能如图 6 所示,结合

能较低(亲和力较高)的典型组合包括甘草素-EGFR(-8.46 kcal/mol)、甘草素-BCL2(-8.08 kcal/mol)、黄芩素-BCL2(-8.41 kcal/mol)、黄芩素-SRC(-8.21 kcal/mol)如图 7 所示。

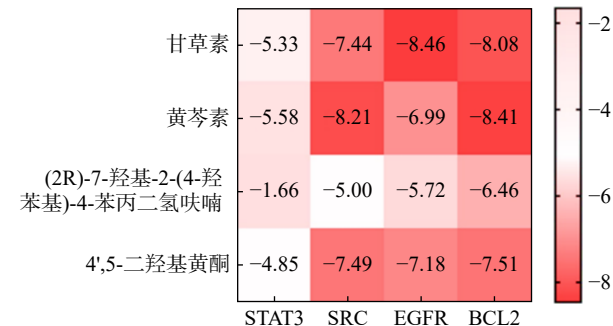


图 6 分子对接热图

注:热图列代表选自“药物-成分-疾病靶点”网络的核心活性成分,行代表选自 PPI 网络的核心靶点。每个单元格的颜色代表该成分-靶点对的分子对接结合能(kcal/mol),颜色由红色(深)向白色(浅)的梯度变化表示结合能数值由低到高。

3 讨论

本研究通过构建“药物-成分-靶点”网络,揭示了黄精干预 VCI 的复杂作用模式。网络分析结果显示,靶点 PIK3CB、PIK3CA、MAPK3(ERK1)、EGFR 及 PIK3CD 具有较高的连接度,提示这些靶点可能是黄精干预 VCI 的关键节点。其中,PIK3CA 和 PIK3CB 高连接度暗示,黄精可能通过调控 PI3K/Akt 信号通路,影响神经细胞存活、增殖及突触可塑性,这与 VCI 中常见的脑血流灌注不足、神经元损伤密切相关^[12]。MAPK3(ERK1)在网络中的核心地位提示,黄精可能通过调控该通路改善神经炎症、氧化应激及突触功能,从而缓解认知损伤^[13]。EGFR 通过激活下游信号级联反应参与神经发生、

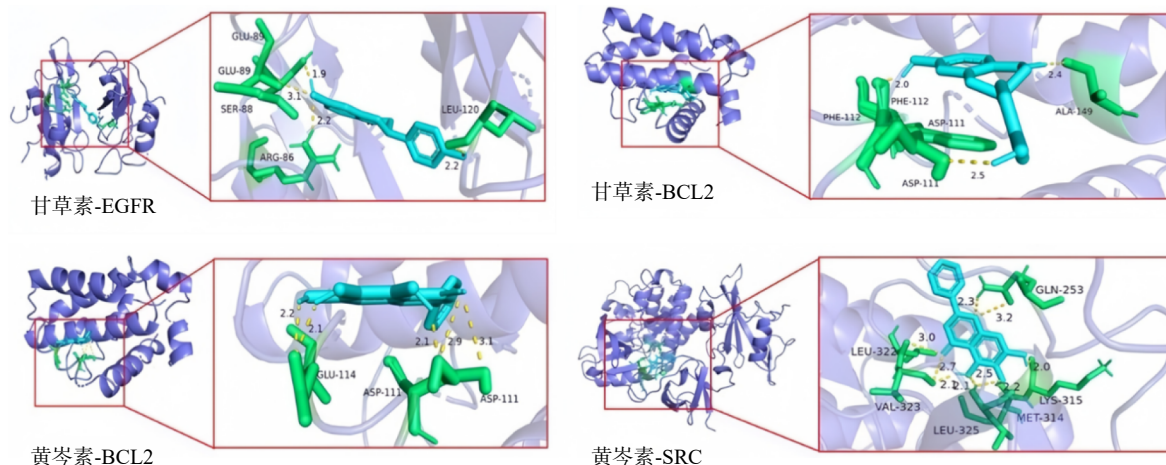


图 7 典型组合的分子对接图

注:浅紫色卡通图表示靶点蛋白,青色棍棒模型表示核心活性成分,参与结合的关键氨基酸残基以绿色棍棒模型突出显示。黄色虚线表示氢键相互作用,标注的数值为作用距离(10^{-8}m);绿色阴影区域表示疏水相互作用界面。

血管生成及血-脑屏障修复等过程^[14]。PI3K/Akt 更多地参与免疫调节及炎症反应^[15],提示黄精可能通过调控该靶点抑制神经炎症级联,减轻脑损伤。文中甘草素、黄芩素、(2R)-7-羟基-2-(4-羟苯基)-4-苯丙二氢呋喃等成分 Degree 值高,是黄精发挥认知保护作用的主要活性物质基础。已有研究表明,这些成分具有抗氧化、抗炎、神经保护等多种药理学活性^[16-17],通过与核心靶点广泛作用,协同调控多条信号通路,构成黄精多成分-多靶点-多通路的认知功能保护网络,综合改善 VCI 病理生理过程。需要指出的是,本研究采用的 OB 与 DL 筛选标准是网络药理学中广泛用于初筛潜在口服活性小分子的经验性条件。该标准主要适用于评估类药小分子的生物利用度。黄精中公认的重要药效成分,如多糖类及多数甾体皂苷类化合物,因其分子量、极性等理化性质差异,通常不符合此筛选条件,因而未纳入本次网络分析。因此,本研究的结果主要揭示了黄精中符合小分子药物特性的化学成分群在干预 VCI 中的潜在作用机制。

文中 PPI 结果显示,STAT3、SRC、EGFR、BCL2 和 HIF1A 为黄精干预 VCI 的核心靶点,揭示了其认知保护的潜在分子枢纽。HIF1A 可激活相关基因,改善脑血流灌注不足和神经元缺氧损伤^[18]。EGFR 激活参与神经发生和血-脑屏障修复,提示黄精可改善神经血管单元损伤^[19]。SRC 在抑制神经炎症和细胞凋亡中发挥重要作用^[20]。STAT3 和 BCL2 分别与炎症和凋亡相关,提示黄精可调控二者平衡发挥神经保护作用^[21-22]。此外,GO 与 KEGG 富集分析揭示了黄精干预 VCI 的复杂分子机制网络。GO 的生物学过程提示黄精可减轻 A β 沉积毒性、调节脑血管功能;细胞组分表明,其能保护神经元结构、改善突触传递;分子功能暗示,黄精成分可调控核受体信号及神经营养因子通路。本研究 KEGG 通路富集结果显示,PI3K-Akt 信号通路、AGE-RAGE 信号通路等在黄精潜在作用网络中富集显著,提示黄精干预 VCI 的潜在机制可能通过多靶点调控一个与“血管损伤-神经炎症-细胞凋亡”密切相关的核心通路网络。AGE-RAGE 信号通路的富集至关重要,该通路在认知功能障碍中被持续激活,可驱动氧化应激与慢性炎症,直接损伤脑血管内皮细胞及血脑屏障^[23-24],揭示了黄精干预 VCI 的代谢-血管关联机制。慢性高血糖促进晚期糖基化终末产物积累,RAGE 激活后通过 NF- κ B 通路驱动神经炎症和氧化应激,同时增加 BBB 通透性,加速认知功能衰退^[25]。黄精作为传统消渴要

药,其活性成分可能通过抑制 AGE-RAGE 轴激活,减轻糖尿病相关脑血管损伤,这为黄精在代谢性血管认知障碍中的应用提供了理论依据。PI3K-Akt 信号通路参与细胞存活、增殖、代谢及炎症调控等多种生物学过程,其激活可抑制 GSK-3 β 和 mTOR 信号,进而减轻 tau 蛋白过度磷酸化,改善突触可塑性功能障碍^[26]。黄精多糖能够改善阿尔茨海默病模型小鼠的认知功能并减少神经元损伤,其核心机制在于黄精多糖靶向 DLAT 蛋白,从而激活 PI3K/AKT 信号通路,并调控铜死亡相关蛋白以减轻线粒体损伤^[27]。Luo 等^[7]基于网络药理学和分子对接技术分析黄精抗阿尔茨海默病机制时,同样发现 PI3K-Akt 信号通路为关键富集通路。然而,本研究与 Luo 等的研究存在本质区别,在 VCI 病理背景下,PI3K-Akt 通路可通过磷酸化内皮型一氧化氮合酶(eNOS)促进 NO 生成,改善脑血管舒张功能;同时通过抑制 NF- κ B 核转位,减轻脑血管内皮细胞的炎症损伤^[28]。这一“血管-神经”协同保护机制是黄精干预 VCI 区别于 AD 的关键特征。杨芮等^[29]研究发现,黄精健脑颗粒干预可改善模型动物的学习记忆能力、增加脑血流量、减轻海马神经元损伤及神经炎症,其机制可能与调节 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路有关。张耿超等^[30]指出,黄精多糖联合电针能显著改善大鼠的认知功能,其机制与激活 PI3K/Akt 信号通路、抑制下游 NLRP3 炎症小体,进而减轻 A β 与 Tau 蛋白病理沉积、抑制神经炎症与氧化应激有关。Rap1 信号通路的富集是本研究的另一重要发现。Rap1 作为 Ras 超家族小分子 GTP 酶,在维持血管内皮屏障完整性中发挥关键作用^[31]。Rap1A 在肝窦内皮细胞中的研究提示,其通过抑制 RAF1 介导的 Notch 激活,可减轻毛细血管化和纤维化^[32],这为理解 Rap1 在脑血管内皮保护中的分子机制提供了新的视角。近期研究进一步发现,黄精可通过调节肠道菌群、增强肠道屏障功能,抑制海马区 NLRP3 炎症小体及 NF- κ B 信号通路的活化,从而改善模拟失重诱导的认知障碍^[33]。肿瘤与 VCI 在分子机制上存在显著的病理交叉。肿瘤相关通路整合了细胞周期调控、凋亡、血管生成、侵袭转移等核心生物学过程,这些过程同样参与 VCI 的神经元死亡、白质损伤及血管重塑。Luo 等^[7]在黄精抗 AD 研究中发现 43 个基因富集于肿瘤通路,认为这反映了黄精通过调控细胞存活与死亡平衡发挥神经保护作用。本研究中肿瘤通路的富集可能具有相似的生物学意义,即黄精通过抑制病理性细胞凋亡和

坏死性凋亡,促进血管生成和神经修复,从而对抗 VCI 中的缺血性损伤。研究结果共同提示,黄精可能通过协同调节与 VCI 核心病理环节直接相连的信号网络,发挥多途径改善 VCI 的综合效应。

分子对接结果表明,黄精核心成分甘草素、黄芩素与核心靶点 EGFR、BCL2、SRC 结合能低(具有较高的结合亲和力),提示黄精活性成分通过与关键靶点稳定结合发挥认知保护作用。其中,甘草素与 EGFR 高亲和力结合,为黄精改善 VCI 中脑血管损伤和神经突触丢失提供分子依据,因 EGFR 激活可通过下游 PI3K - Akt 通路促进神经元存活与突触再生^[34]。黄芩素与 BCL2 稳定结合可增强其对神经元的保护,原因是 BCL2 可抑制线粒体凋亡通路减少神经元死亡^[35];黄芩素与 SRC 高亲和力结合抑制 SRC 介导的炎症级联反应减轻神经炎症损伤,因为 SRC 是炎症信号与细胞存活通路的重要枢纽^[36]。甘草素与黄芩素为黄酮类化合物,其活性基团通过氢键、疏水作用与靶点稳定结合,与抗氧化、抗炎、神经保护药理活性一致^[37-38]。该研究结果证实了网络药理学预测的药物成分与靶点相互作用的可靠性,暗示黄精可发挥多维度协同作用干预 VC,如甘草素靶向 EGFR 促进神经修复,黄芩素协同靶向 BCL2 和 SRC 抑制神经元凋亡与炎症反应。

4 结论

黄精可能通过 12 个活性成分作用于 EGFR、PIK3CA、MAPK3 等核心靶点,经 AGE-RAGE 信号通路、EGFR 相关通路及抗凋亡通路等多途径,以“多成分-多靶点-多通路”协同方式发挥对血管性认知功能的保护作用,且核心成分-靶点组合具有高结合亲和力。研究系统性揭示了黄精在血管性认知保护方面的科学内涵,为 VCI 防治提供了候选成分与靶点,也为中药复杂体系机制研究提供了可推广的技术范式。但本研究依赖于数据库筛选可能存在数据偏差、分子对接为体外预测缺乏体内验证、未深入探究成分间协同作用、疾病模型局限于 VCI。未来可结合体内实验验证核心机制,探索成分间相互作用,扩展至阿尔茨海默病等多认知障碍模型,并通过分子动力学模拟深入解析靶点结合模式,以推动黄精在认知功能保护中的临床转化。

【参考文献】

- [1] LIU C, LI F, QIAO L, et al. Molecular pathways in vascular cognitive impairment and dementia: focus on synaptic plasticity and epigenetic modifications[J]. *Front Aging Neurosci*, 2026, 18: 1741558.
- [2] RAJEEV V, CHAI Y L, POH L, et al. Chronic cerebral hypoperfusion: a critical feature in unravelling the etiology of vascular cognitive impairment[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2023, 11(1): 93.
- [3] TAMBO W, POWELL K, WADOLOWSKI S, et al. Vasoactive neuropeptide dysregulation: A novel mechanism of microvascular dysfunction in vascular cognitive impairment[J]. *Alzheimers Dement*, 2025, 21(11): e70925.
- [4] CHEN Y, WANG X, GUAN L, et al. Role of White Matter Hyperintensities and Related Risk Factors in Vascular Cognitive Impairment: A Review[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(8): 1102.
- [5] TIAN Z, JI X, LIU J. Neuroinflammation in Vascular Cognitive Impairment and Dementia: Current Evidence, Advances, and Prospects[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(11): 6224.
- [6] 李丽, 田丽娜, 任振兴, 龙子江. 黄精多糖的结构分析及功能活性研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(15): 231-234.
- [7] 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(Baltimore)*, 2024, 103(52): e40726.
- [8] 许慧, 代磊, 邓鹏飞, 徐小牛. 基于网络药理学黄精抗炎活性成分及作用机制研究 [J]. *安徽农业大学学报*, 2022, 49(1): 144-149.
- [9] 李莉, 李钰, 杨绍杰. 基于网络药理学研究黄精丸防治阿尔茨海默病的作用机制 [J]. *中国医药科学*, 2022, 12(13): 76-81.
- [10] 周艺璇, 陈如一, 李芬芬, 等. 基于网络药理学探讨黄精防治痛风的机制 [J]. *中国现代应用药学*, 2023, 40(2): 154-162.
- [11] ARIF R, BUKHARI S A, MUSTAFA G, et al. Network pharmacology and experimental validation to explore the potential mechanism of *Nigella sativa* for the treatment of breast cancer[J]. *Pharmaceutics*, 2024, 17(5): 617.
- [12] WU J W, WANG J, SUN M J, et al. Tongqiao Huoxue decoction in improving vascular cognitive impairment in rats through PI3K-AKT pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 353: 120262.
- [13] HOU H X, PANG L, ZHAO L, et al. Ferroptosis-related gene MAPK3 is associated with the neurological outcome after cardiac arrest[J]. *PLoS One*, 2024, 19(6): e0301647.
- [14] GRASING M, KENNEDY K, SARNAK M J, et al. Mild to moderate decrease in eGFR and cognitive decline in older adults[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2022, 37(8): 1499-1506.
- [15] SERRA I, MANUSAMA O R, KAISER F M P, et al. Activated PI3K δ syndrome, an immunodeficiency disorder, leads to sensorimotor deficits recapitulated in a murine model[J]. *Brain Behav Immun Health*, 2021, 18: 100377.
- [16] LIU R L, ZHANG X L, CAI Y H, et al. Research progress on medicinal components and pharmacological activities of *Polygonatum sibiricum*[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 328: 118024.
- [17] 宋添力, 张钰, 肖强, 等. 黄精化学成分以及药用价值的研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2024, 42(11): 119-126.
- [18] GUO L, JIA C Y, LUO K, et al. Elevated HIF-1 α levels in maintenance hemodialysis patients: a potential link to increased cognitive impairment risk[J]. *Front Aging Neurosci*, 2024, 16: 1455596.
- [19] FERRIS H R, STINE N C, HILL-EUBANKS D C, et al. Epidermal growth factor receptors in vascular endothelial cells con-

- tribute to functional hyperemia in the brain[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(22): 16284.
- [20] GAO X, CHEN J J, YIN G, et al. Hyperforin ameliorates neuroinflammation and white matter lesions by regulating microglial VEGFR2/SRC pathway in vascular cognitive impairment mice[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(3): e14666.
- [21] HU Y, ZHANG X, ZHANG J, et al. Activated STAT3 signaling pathway by ligature-induced periodontitis could contribute to neuroinflammation and cognitive impairment in rats[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 80.
- [22] XU K N, LIU Z H, PAN S C, et al. BMSCs attenuate radiation-induced brain injury induced hippocampal neuronal apoptosis through a PI3K/Akt/Bax/Bcl-2 signaling pathway[J]. *Brain Res*, 2024, 1829: 148795.
- [23] 白敏, 梁永林, 段永强, 等. 基于生信技术从 AGE/RAGE 通路探讨参七糖络丸“清中通络”改善 2 型糖尿病认知功能障碍的分子机制 [J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(5): 2430-2436.
- [24] MAHESHWARI S. AGEs RAGE pathways: Alzheimer's disease[J]. *Drug Res*, 2023, 73(5): 251-254.
- [25] WASILEWSKA B, MAZUR U, KORDAS B, et al. RAGE Axis in the Pathogenesis and Treatment of CNS Neurodegeneration in Long-Term Hyperglycemia[J]. *Int J Mol Sci*, 2026, 27(4): 1881.
- [26] PENG Y, CHI R, LIU G, et al. Aerobic exercise regulates apoptosis through the PI3K/Akt/GSK-3 β signaling pathway to improve cognitive impairment in Alzheimer's disease mice[J]. *Neural Plast*, 2022, 2022: 1500710.
- [27] WANG S, GUO Y, WANG S, et al. Polygonatum Sibiricum polysaccharide ameliorates Alzheimer's disease by alleviating cuproptosis and activating the PI3K/AKT signaling pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2026, 362: 121359.
- [28] WU J, WANG J, SUN M, et al. Tongqiao huoxue decoction in improving vascular cognitive impairment in rats through PI3K-AKT pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 353(Pt A): 120262.
- [29] 杨芮, 田雨沐, 金雨静, 等. 基于 PI3K/Akt 信号通路探讨黄精健脑颗粒对血管性认知障碍大鼠学习记忆能力和脑血流量的影响及作用机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(22): 52-60.
- [30] 张耿超, 宋娇龙, 杨莉, 等. 黄精多糖联合电针对血管性痴呆模型大鼠认知功能的影响及其作用机制探讨 [J]. *南开大学学报(自然科学版)*, 2025, 58(5): 11-17.
- [31] SUN X, WANG Y, ZHAO Y, et al. Activation of the Epac/Rap1 signaling pathway alleviates blood-brain barrier disruption and brain damage following cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 117: 110014.
- [32] CHEN G, DAI W, WANG J, et al. Endothelial RAP1A attenuates sinusoidal capillarisation and liver fibrosis by inhibiting RAF1-mediated Notch activation. *Gut*. Published online February 11, 2026.
- [33] CHEN F, KHAN MN, XIE M, et al. Polygonatum sibiricum Polysaccharides Alleviate Simulated Weightlessness-Induced Cognitive Impairment by Gut Microbiota Modulation and Suppression of NLRP3/NF- κ B Pathways[J]. *Nutrients*, 2025, 17(19): 3157.
- [34] TAVASSOLY O, TAVASSOLY I. EGFR aggregation in the brain[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2021, 12(11): 1833-1834.
- [35] PEMBERTON J M, POGMORE J P, ANDREWS D W. Neuronal cell life, death, and axonal degeneration as regulated by the BCL-2 family proteins[J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(1): 108-122.
- [36] YE Z H, IZADI A, GURKOFF G G, et al. Combined inhibition of Fyn and c-src protects hippocampal neurons and improves spatial memory *via* ROCK after traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2022, 39(7-8): 520-529.
- [37] KUWAR O K, KALIA N. Anti-inflammatory and antioxidant effects of baicalein: targeting Nrf2, and NF κ B in neurodegenerative disease[J]. *Inflammopharmacology*, 2025, 33(3): 1303-1310.
- [38] YUAN X L, WANG Z, ZHANG L, et al. Exploring the inhibitory effects of liquiritigenin against tau fibrillation and related neurotoxicity as a model of preventive care in Alzheimer's disease[J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 183: 1184-1190.
- [收稿日期] 2025-12-18 [修回日期] 2026-05-26
[本文编辑] 李春德