

DOI 10.19656/j.cnki.1002-2406.XXXXXX01

XXXX

基于网络药理学和分子对接研究红花治疗阿尔茨海默病的作用机制

谭冬娴¹, 陈棉海¹, 郭晋言¹, 黄一兴¹, 肖越¹, 陈倩文¹, 周玉其¹, 张维炊¹,
杜以宽², 杨春¹✉

(1. 广东医科大学干细胞与再生组织工程重点实验室, 广东 东莞 523808;

2. 东莞市人民医院中心实验室, 广东 东莞 523059)

【摘要】目的:运用网络药理学和分子对接的方法研究红花治疗阿尔茨海默病(AD)的作用机制。方法:通过查阅文献和数据库获取红花的有效药物成分,利用数据库预测红花的成分靶点与AD的靶点,并对红花靶标基因进行标准化。运用Cytoscape 3.7.2软件构建“红花-成分-靶点”网络,利用红花的靶标基因与AD的靶标基因的交集基因构建蛋白相互作用(PPI)网络。通过DAVID数据库进行GO分析和KEGG富集分析,最后利用Ledock软件对关键成分与核心靶点进行分子对接。结果:获得21种红花有效成分和391个作用靶点,AD的疾病靶点535个,其中红花与AD的共同作用靶点有94个。共得到535个GO分析,43个KEGG通路,主要涉及阿尔茨海默病信号通路、ErbB信号通路、5-羟色胺能突触、癌症中的蛋白多糖等;分子对接结果显示,核心成分与关键靶点具有良好的结合能力。结论:红花治疗由微循环障碍引起的AD的潜在作用机制,且具有多成分、多靶点、多通路的特点。

【关键词】红花;阿尔茨海默病;网络药理学;作用机制;分子对接

【引用格式】

谭冬娴,陈棉海,郭晋言,等.基于网络药理学和分子对接研究红花治疗阿尔茨海默病的作用机制[J].中医药信息,XXXX,XX(X):1-10.

TAN D X, CHEN M H, GUO J Y, et al. Action Mechanism of Flos Carthami in Treating PD Based on Network Pharmacology and Molecular Docking[J]. Information on TCM, XXXX, XX(X):1-8.

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)又称老年痴呆症,由肾精亏虚、气血亏虚的本虚,与痰和瘀的标实引起,属虚实夹杂之症,临床上可通过服用补虚药、活血化瘀药等药物来促进治疗,如六味地黄丸、健脾养心益智汤等^[1]。红花(Carthami Flos, CF),别名红蓝花,入心、肝经,属菊科,红花属植物,有活血通经,散瘀止

痛的功效。药理研究发现其具有改善A β 沉积、炎症损伤、氧化损伤与扩张血管改善微循环等作用^[2-3]。红花为活血化瘀药,临床上常用于治疗由微循环障碍引起的疾病,如脑梗死、冠心病、阿尔茨海默病等^[4-6]。含有红花的复方制剂如癫狂梦醒汤、镇肝熄风汤、二十五味珊瑚丸等在临床治疗AD中卓有成效,但由于其成分

基金项目:广东省自然科学基金项目(2020A1515010011, 2021A1515011580, 2021B1515140012);东莞市社会发展科技项目(20211800905342);广东省中医药局面上项目(20211216, 20202101);广东省医学科学基金项目(A2020096, B2021330);广东省科技创新战略专项资金(“攀登计划”专项资金)(pdjh2020a0255, pdjh2021b0224);广东医科大学大学生创新实验项目(2019ZZDS007, 2019ZZDS003, 2020ZZDS002, 2020ZYDS005, 2021ZZDS006, 2021ZCDS003);广东医科大学大学生创新创业训练项目(GDMU2019003, GDMU2019041, GDMU2020010, GDMU2020078, GDMU2021003, GDMU2021049);省级和国家级大学生创新创业训练计划项目(201910571063, 202010571003, S202010571041, 202110571010, S202110571078);广东医科大学科研基金项目(GDMUZ2020009)

作者第一简介:谭冬娴(2001-),女,广东医科大学在读学生。

✉通讯作者简介:杨春(1982-),女,博士,副教授,硕士研究生导师,主要研究方向:干细胞抗衰老相关研究。

靶点众多,很难确定其具体机制。单味药使用的红花注射液对脑部疾病也有一定疗效,因此对红花本身的潜在作用机制进行研究,有助于更好地处理红花临床常用剂量、配伍及量效之间的关系^[7-10]。本文运用网络药理学的方法对红花的有效成分及红花与AD的靶点进行预测与分析,以期为临床上应用红花治疗AD提供研究基础。

1 研究方法

1.1 红花活性成分的筛选

通过查阅文献和TCMSP(<http://sp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)获取红花活性化学成分。基于药代动力学参数对红花的活性成分进行筛选,以化合物的口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 、化合物的类药性(DL) ≥ 0.18 作为筛选条件,并通过文献收集补充红花有效成分^[11]。

1.2 红花靶点的获取

将收集到的活性成分导入 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)数据库中,以复合最佳匹配为条件搜索,收集化合物2D结构。以SDF格式导入 Swiss Target Prediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>)数据库中,将数据下载到Excel表中,以Possibility > 0为条件筛选并去除重复值,得到红花的成分靶点。利用 Uniprot 数据库 (<http://www.Uniprot.org>)中的 Uniprot KB 检索功能对基因进行标准化后归纳整理。

1.3 AD相应靶点的获取

在 OMIM (<http://www.omim.org/>) 数据库和 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>)中,以“Alzheimer's disease”为关键词检索AD相关的基因,分别从OMIM, GeneCards数据库中获取信息,合并数据。

1.4 “药物-成分-靶点”网络构建

红花活性成分的分子式分别由CF1-CFn表示(CF为红花“Carthami Flos”的英文缩写),将红花成分和作用靶点运用 Cytoscape 3.7.2 软件构建“药物-成分-靶点”网络。在网络中,活性成分与蛋白靶点由节点(node)表示,节点之间相连的为边(edge)。根据介度(betweenness centrality, BC)、紧密度(closeness centrality, CC)以及连接度(Degree)的中位数分析红花发挥治疗AD作用的核心靶点。

1.5 PPI网络构建

在 Jvenn 网站 (<http://jvenn.toulouse.inra.fr/app/example.html>)中导入红花和AD的靶点基因,获得交集基因并用韦恩图展示。将交集基因导入 STRING 数据库 (<https://string-db.org/>)中,以“HOMO SPAINS”为条件进行搜索,选择0.40和0.70分别作为红花的中度相关阈值与高度相关阈值,将结果中的 Node1、

Node2 导入 Cytoscape 3.7.2 软件,使用 Network Analyzer 工具进行拓扑学分析计算,构建“蛋白-蛋白相互作用”(Protein-protein interaction, PPI)网络,根据BC、CC以及Degree值的中位数来预测红花治疗AD的靶点互作网络核心。

1.6 红花治疗阿尔茨海默病的通路富集分析

基因本体论(GO)分析、京都基因与基因组百科全书(KEGG)分析可以提供靶点基因的基因表达数据和系统可视化信息。本研究利用DAVID数据库(<https://david.ncicrf.gov/>)进行GO分析和KEGG功能注释和富集分析,在微生信工(<http://www.bioinformatics.com.cn/>)中以“ $P \leq 0.05$ ”的条件,并根据生物学信息筛选出显著富集的生物学注释,绘制GO分析图与KEGG分析气泡图,用于预测红花治疗AD的通路。

1.7 红花活性成分-靶点分子对接

利用LEDOCK分子对接软件,将红花中活性成分与位于网络分析中的核心靶点进行分子对接验证,以探究活性成分与核心靶点的结合程度。

2 结果

2.1 红花活性化学成分筛选

在TCMSP数据库共收集到189种成分。基于ADME参数(OB) $\geq 30\%$ 、(DL) ≥ 0.18 条件初步筛选中药成分,得到22个成分。经PubChem数据库检验有20种活性成分入选,研究表明^[11],羟基红花黄色素A(Hydroxysafflor yellow A, HSYA)是红花的重要成分,TCMSP数据库无羟基红花黄色素A的数据,因此在PubChem数据库搜索Hydroxysafflor yellow A,得到成分信息(其Molecule ID为Compound CID: 6443665),将其补充纳入。对每一个化合物进行编号,包括黄酮、生物碱、有机酸类、甾族类等成分,总计21种活性化学成分,见表1。其中Molecule ID是成分的身份信息, Molecule name是成分的化合物名称, Component number代表成分用红花的英文缩写进行排序的编码。

2.2 红花活性成分对应的靶点

将筛选出的21个成分导入PubChem数据库,收集化合物的2D结构。以SDF格式导入到Swiss Target Prediction数据库,获取并筛选出红花有效成分靶点839个,去除重复值得到391个靶点。

2.3 阿尔茨海默病相关靶点

以“Alzheimer's disease”为关键词,在OMIM数据库搜索,点击options选择OMIM,点击*GENE WITH KNOWN SEQUENCE(*代表基因),再次搜索得到198个基因;在GeneCards数据库中搜索并导出到Excel表提取Gene Symbol中Relevance Score > 0的基因,得到535个

基因,合并数据信息并剔除重合基因,最终得到 608 个与 AD 相关的靶点信息。

表 1 红花的 21 个活性化学成分

Molecule ID	Molecule name	Component number	OB	DL
MOL000449	Stigmasterol	CF1	43.83	0.76
MOL002776	Baicalin	CF2	40.12	0.75
MOL001771	poriferast-5-en-3beta-ol	CF3	36.91	0.75
MOL000358	beta-sitosterol	CF4	36.91	0.75
MOL000953	CLR	CF5	37.87	0.68
MOL002695	lignan	CF6	43.32	0.65
MOL002773	beta-carotene	CF7	37.18	0.58
MOL002680	Flavoxanthin	CF8	60.41	0.56
MOL002694	Kinobean A	CF9	48.47	0.36
MOL002710	Pyrethrin II	CF10	48.36	0.35
MOL002698	lupeol-palmitate	CF11	33.98	0.32
MOL002721	quercetagetin	CF12	45.01	0.31
MOL000098	quercetin	CF13	46.43	0.28
MOL002712	6-Hydroxykaempferol	CF14	62.13	0.27
MOL000006	luteolin	CF15	36.16	0.25
MOL000422	kaempferol	CF16	41.88	0.24
MOL002719	6-Hydroxynaringenin	CF17	33.23	0.24
MOL002714	baicalein	CF18	33.52	0.21
MOL002757	7,8-dimethyl-1H-pyrimido[5,6-g]quinoxaline-2,4-dione	CF19	45.75	0.19
MOL002007	Myricitrin	CF20	5.08	0.77
Compound CID: 6443665	Hydroxysafflor yellow A	CF21	—	—

2.4 红花有效成分靶点网络的构建与分析

通过 Cytoscape 3.7.2 软件构建“药物-成分-靶点”的 PPI 网络。绿色方形代表红花,蓝色菱形代表红花的活性化合物,青色八边形代表靶点基因,见图 1。该网络共有 419 个节点(1 个药物节点,21 个有效成分节点和 397 个靶点节点)和 1 303 条边。经 Network Analyzer 计算 PPI 网络(表 2),BC 和 CC 中位数分别为

0.000 092 57 和 0.300 935 93, Degree 值中位数 2 倍为 4。核心节点需要满足以上参数的中位数卡值。分析发现木脂素(lignan)、Kinobean A 的值较大;其次是除虫菊酯 II(Pyrethrin II)、6-羟基柚皮素(6-Hydroxynaringenin)等,这些参数较高的关键有效分子提示可能在红花治疗 AD 的药理功能发挥相对重要的作用。

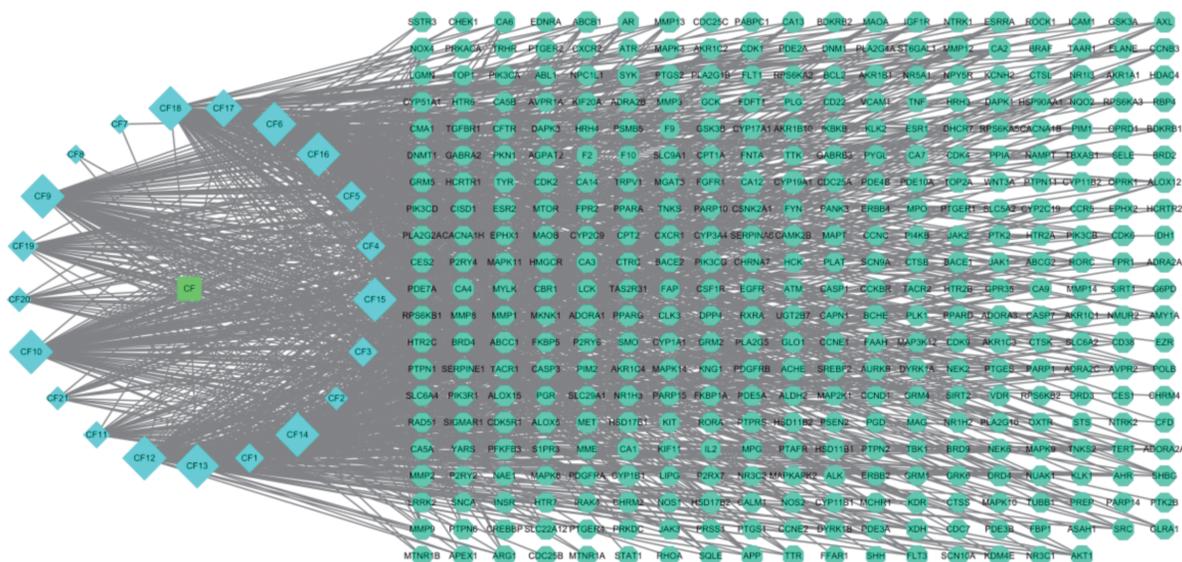


图 1 红花的“药物-成分-靶点”网络图

表2 21个红花化学成分的网络拓扑值

Molecule ID	Molecule name	BC	CC	Degree
MOL000449	Stigmasterol	0.029 750 92	0.363 717	42
MOL002776	Baicalin	0.016 311 60	0.349 490	19
MOL001771	poriferast-5-en-3beta-ol	0.034 009 44	0.364 362	43
MOL000358	beta-sitosterol	0.029 318 99	0.363 717	42
MOL000953	CLR	0.042 553 10	0.366 964	47
MOL002695	lignan	0.257 768 63	0.406 126	101
MOL002773	beta-carotene	0.004 866 18	0.339 669	2
MOL002680	Flavoxanthin	0.000 047 07	0.339 669	2
MOL002694	Kinobean A	0.229 780 63	0.406 126	101
MOL002710	Pyrethrin II	0.240 755 11	0.405 325	101
MOL002698	lupeol-palmitate	0.044 303 12	0.357 391	32
MOL002721	quercetagenin	0.057 105 06	0.406 126	101
MOL000098	quercetin	0.057 105 06	0.406 126	101
MOL002712	6-Hydroxykaempferol	0.057 005 61	0.406 126	101
MOL000006	luteolin	0.062 253 07	0.406 126	101
MOL000422	kaempferol	0.057 789 15	0.406 126	101
MOL002719	6-Hydroxynaringenin	0.134 630 83	0.386 278	75
MOL002714	baicalein	0.115 200 28	0.406 126	101
MOL002757	7,8-dimethyl-1H-pyrimido[5,6-g]quinoxaline-2,4-dione	0.105 621 01	0.367 621	48
MOL002007	Myricitrin	0.018 543 55	0.351 884	23
Compound CID: 6443665	Hydroxysafflor yellow A	0.033 030 52	0.349 498	19

2.5 红花活性成分-靶点-阿尔茨海默病网络构建与分析

将红花成分靶点与AD的靶点导入Excel中,获得交集靶点。进一步通过在线可视化作图网站(<http://www.bioinformatics.com.cn/>)绘制韦恩图,分析红花成分靶点与AD之间的靶点交集,见图2。发现红花成分靶点与AD之间有94个共同靶点,常见靶点为AKT1、CASP3、TNF、MAPK3、APP、SRC、MAPK8、EGFR、PTGS2、MTOR。

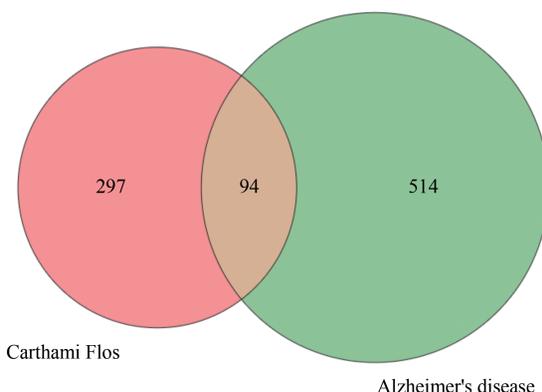


图2 红花成分靶点与阿尔茨海默病靶点的韦恩图

将上述94个靶点上传到STRING数据库中,绘制红花治疗AD的蛋白互作(PPI)网络,并通过Cytoscape 3.7.2软件进行可视化分析。节点的大小和颜色与Degree值呈正相关,Degree值越大,节点越大,颜色越

深,表明靶点在此网络关系越重要。以0.4为阈值的PPI网络(见图3),通过Cytoscape 3.7.2软件计算得到 $BC \geq 0.003\ 295\ 94$ 、 $CC \geq 0.522\ 471\ 911$ 及 $Degree \geq 34$ (中位数2倍),筛选出核心靶点AKT、CASP3、MAPK3、TNF、APP、MTOR、MAPK8等,位于网络中心且总体得分较高(见表3)。进一步研究通过构建以0.7为阈值的PPI网络来计算共同靶点基因(见图4),删除未连接的节点得到 $BC \geq 0.004\ 922\ 21$ 、 $CC \geq 0.394\ 559\ 855$ 以及 $Degree \geq 12$ (中位数2倍),该网络显示APP、AKT、MAPK3、MAPK8位于网络的中心。在红花治疗AD的作用靶点位于中心位置的结果提示其可能在红花的药理作用中发挥重要作用。

表3 核心靶点在蛋白-蛋白相互作用网络中的拓扑值

Core target	Betweenness centrality	Closeness centrality	Degree
AKT1	0.093 553 73	0.768 595 04	65
CASP3	0.049 860 14	0.715 384 62	57
TNF	0.059 364 20	0.699 248 12	55
MAPK3	0.047 202 61	0.704 545 45	54
APP	0.109 457 38	0.683 823 53	50
SRC	0.021 120 46	0.659 574 47	47
MAPK8	0.019 255 33	0.654 929 58	46
EGFR	0.021 829 91	0.654 929 58	46
PTGS2	0.032 924 60	0.659 574 47	46
MTOR	0.024 265 39	0.624 161 07	39

2.6 红花有效成分靶点的功能通路注释

本研究中共富集535个GO条目,选取P值最小的前15个GO条目作图(其中 $P < 0.05$),见图5。Y轴代表GO条目,X轴和条形图面积大小代表目标基因集中属于GO的基因数量。在生物过程(BP)中,共同靶点主要富集于对药物的反应、蛋白质磷酸化的正调控、蛋白质自磷酸化、肽基酪氨酸磷酸化、ERK1和ERK2级联的正调控等。在细胞组分(CC)中,共同靶点主要富集于线粒体、细胞质核周区、受体复合物、细胞质、质膜等。在分子功能(MF)方面,共同靶点主要与蛋白激酶活性、蛋白酪氨酸激酶活性、酶结合、ATP结合、激酶活性等有关。

胺能突触、癌症中的蛋白多糖、肿瘤坏死因子信号通路、催乳素信号通路、百日咳、神经营养素信号通路、癌症的途径、膀胱癌中富集。使用这一系列实际测试的分析,可以提供有价值的信息,解释红花治疗AD可能的机制。

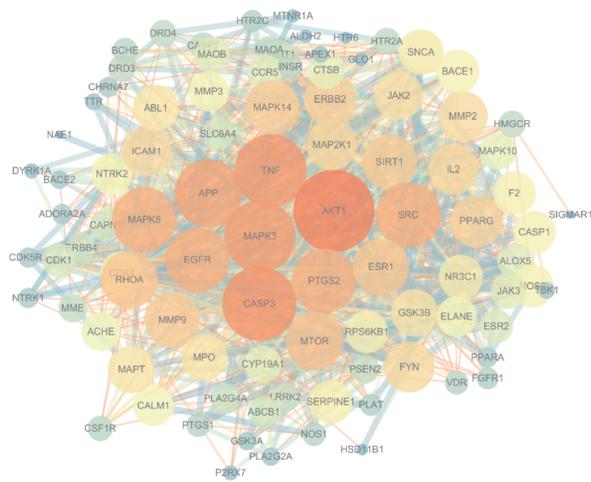


图3 0.4阈值下的PPI网络

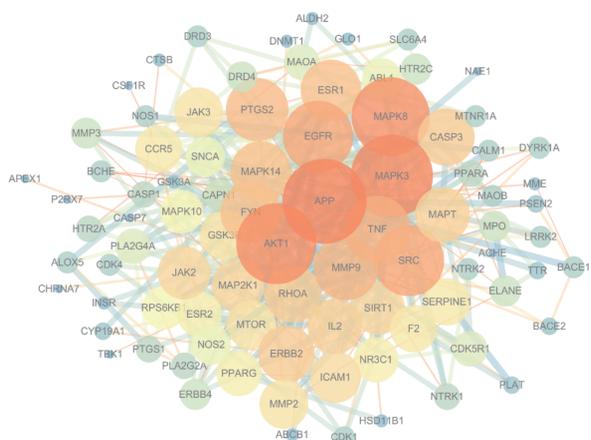


图4 0.7阈值下的PPI网络

KEGG通路富集共获得43条富集通路,根据P值最小的前10个通路结合生物学注释绘制气泡图(见图6)。Y轴代表Pathway名称,X轴和气泡面积大小代表目标基因集中属于该条信号通路的基因数量,气泡颜色代表富集显著性,即P值的大小。这些常见靶点在阿尔茨海默病、ErbB信号通路、5-羟色

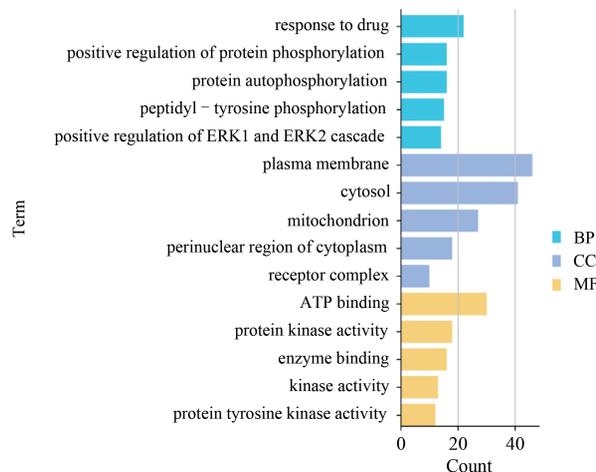


图5 GO生物过程分析

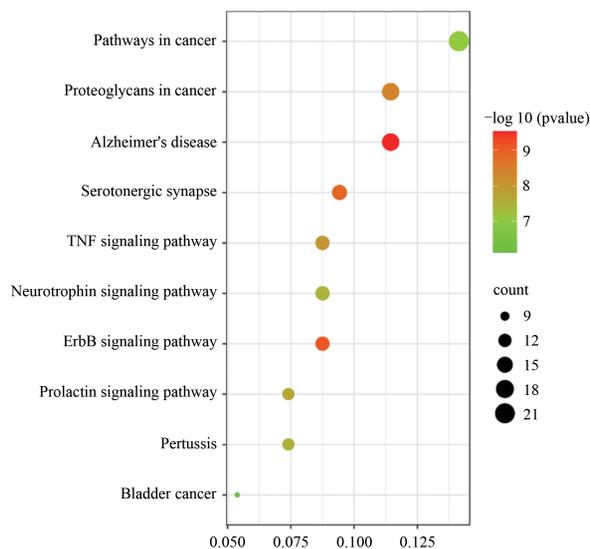


图6 KEGG通路富集分析

2.7 红花核心成分-靶点分子对接结果

以蛋白质相互作用中程度得分较高的10个核心靶点与红花核心成分进行分子对接,获得对接得分Score,如表4所示。一般认为Score值 < -5 kJ/mol表示化合物与靶点之间有较好的结合活性。分子对接结果表明核心化合物木脂素(lignan)、Kinobean A、除虫菊酯II(Pyrethrin II)和6-羟基柚皮素(6-Hydroxynaringenin)与APP、AKT、MAPK3、MAPK8的Score均 < -5 kJ/mol,说明核心化合物与核心靶点之间有较好的结合活性。获得分子对接模式图见图7。

表4 分子对接结果

靶点	成分	分数 (kJ/mol)
APP	ligna	-15.92
	Kinobeon A	-18.68
	Pyrethrin II	-16.13
	6-Hydroxynaringenin	-17.14
AKT1	ligna	-21.15
	Kinobeon A	-22.07
	Pyrethrin II	-21.78
	6-Hydroxynaringenin	-20.90
MAPK8	ligna	-25.12
	Kinobeon A	-26.37
	Pyrethrin II	-21.40
	6-Hydroxynaringenin	-23.62
MAPK3	ligna	-25.29
	Kinobeon A	-24.37
	Pyrethrin II	-22.99
	6-Hydroxynaringenin	-25.08

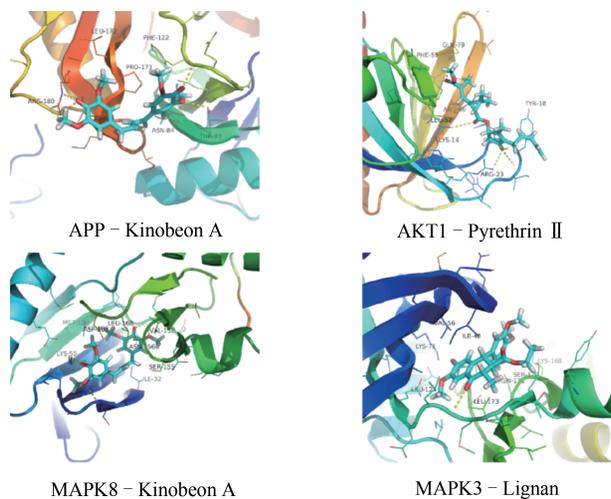


图7 成分-靶点对接相互作用模式图

3 讨论

血管假说提出,血管危险因素会破坏正常的脑血流动力学,进一步引起与神经炎症密切相关的氧化应激,长此以往导致β淀粉样蛋白(Aβ)清除率下降,造成Aβ沉积,而这又进一步促进氧化应激和神经炎症,加剧AD进程^[12]。研究认为,动脉狭窄、动脉硬化以及微血管功能障碍等血液循环系统疾病能促使Aβ生成增加,因此与AD的发展密切相关^[13]。《血证论》中指出:“凡心有瘀血,亦令健忘血在上则浊蔽而不明矣。凡失血家猝得健忘者,每有淤血”。这些提示了治疗AD可以采用活血化瘀药物,而红花是典型的活血化瘀、改善微循环的良药,红花复方剂健脑散、涤痰汤加减等就用于治疗AD^[14-15]。本篇应用网络药理学对红花治疗AD的机制进行预测,为进一步探究药物作用机制提供基础。

本研究中,笔者筛选出21个红花活性成分,羟基红花黄色素A(HSYA)被认为是红花的重要成分,因此也将其补充纳入^[11]。槲皮素可以下调IL-6、IL-1β、TNF-α、COX-2、iNOS的基因表达,改善淀粉样前体蛋白/早老素1(APP/PS1)小鼠的学习记忆能力与炎症反应^[16]。山柰酚可以抑制Caspase-3、Caspase-9以及AChE活性,抑制Aβ诱导的ROS的产生,减轻AD果蝇的神经毒性运动与认知障碍^[17]。这表明红花成分可以通过减缓神经炎症与氧化应激发挥保护脑组织的作用。KEGG显示神经营养素信号通路与阿尔茨海默病信号通路中富集较多关键靶点。有研究表明,木脂素在OBX小鼠海马组织中诱导神经营养因子相关的信号转导通路包括蛋白激酶B(Akt)、细胞外信号调节激酶(ERK)和环磷腺苷效应元件结合蛋白(CREB),通过促进神经营养因子通路相关的细胞内信号传导水平来发挥治疗作用^[18]。木犀草素既可以上调海马源性神经营养因子(BDNF)表达和激活Akt、ERK和CREB信号通路营养神经元,也可以通过阻断核因子κB(NF-κB)和激活蛋白-1(AP-1)信号通路以及下调Toll样受体4和5在大鼠脑组织中的表达来发挥抗炎作用^[19-20]。由此可见,红花的有效成分可通过Akt途径对神经营养素信号通路起调节作用。HSYA不仅可能通过血小板衍生生长因子(PDGF)介导的磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路的激活,发挥对缺血性脑损伤的神经保护作用,还可能通过调节丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径,尤其是ERK1/2途径和氨基酸激酶(JNK)途径,发挥显著抑制大鼠创伤性颅脑损伤引起的神经功能损伤的作用^[21-22]。黄芩素会抑制PI3K/Akt通路中p-PI3K、p-Akt、Caspase-3蛋白的表达,减轻细胞凋亡及氧化反应,缓解Aβ对PC12细胞的损伤^[23]。这表明红花成分可以通过PI3K/Akt与MAPK途径对阿尔茨海默病通路进行调节,另外这也提示了红花成分对AD的调节可能具有双向性,猜测红花成分的剂量变化可能产生毒性作用,因此在制备红花提取物时应调整好剂量。

分子对接的结果显示,木脂素与APP、MAPK、AKT等有较好的结合活性。研究发现,木脂素不仅能促进Bcl-2并抑制Bax的表达,促进p-Akt活性,还对APP代谢具有一定的调节作用,发挥神经损伤的保护作用^[24-25]。另外,厚朴酚(新型木脂素)也可以通过调节磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/糖原合成酶激酶-3(PI3K/Akt/GSK-3)途径抑制神经炎症,减轻Aβ沉积,发挥改善认知缺陷的效果^[26]。这提示了分子对接的准确性。另外,分子对接中的其他成分Kinobeon A与

Pyrethrin II,前者显示出了优越的抗氧化性,且清除超氧阴离子的能力大于天然抗氧化剂木脂素或槲皮素^[27],提示Kinobeaon A有治疗氧化应激损伤引起的疾病的潜力。而后者属于除虫菊酯的一种,研究认为拟除虫菊酯可使机体产生大量ROS,通过影响脑内抗氧化物水平对脑组织造成氧化应激损伤,但由于对Pyrethrin II本身的研究甚少,因此其是否能作为治疗AD的成分还有待考察^[28]。

综上所述,笔者发现红花的活血化瘀、改善微循环的作用,与发挥抗炎、抗氧化的生物活性密切相关。猜测其改善AD的机制为通过调节APP、CASP3、TNF等靶点,降低神经炎症水平,减缓脑损伤细胞凋亡,同时抑制自由基的产生,下调氧化应激水平,并调控Akt与MAPK等途径,发挥改善由血液循环障碍引起的脑细胞损伤的作用,减轻A β 沉积,从而延缓AD的发生。另外,研究显示拟除虫菊酯会对脑组织起到负面影响,因此分子对接中的成分Pyrethrin II还有待在未来做出进一步的研究。本文运用网络药理学对红花治疗AD的机制进行预测研究,发现红花可能从改善微循环障碍入手治疗AD。

【参考文献】

[1] 陈广田,曹兰秀. 中医临床治疗阿尔兹海默病研究进展[J]. 新乡医学院学报,2021,38(6):593-596.
[2] 李响,俱蓉,李硕. 红花化学成分药理作用研究进展及质量标志物预测分析[J]. 中国现代中药,2021,23(5):928-939.
[3] 王佐梅,肖洪彬,李雪莹,等. 中药红花的药理作用及临床应用研究进展[J]. 中华中医药杂志,2021,36(11):6608-6611.
[4] 谢水平,王晓春,邵银进. 中药内服治疗气虚血瘀型脑梗死的临床研究进展[J]. 江西中医药,2021,52(11):70-73.
[5] 省格丽,刘晶晶,于泽丛,等. 基于复杂网络的国医大师沈宝藩治疗冠心病用药规律分析[J]. 湖南中医药大学学报,2021,41(7):986-991.
[6] 郝雪言. 红花黄色素对Tau蛋白过度磷酸化所致阿尔兹海默症的保护作用研究[D]. 烟台:烟台大学,2018:79.
[7] 郭栋. 癫狂梦醒汤加减治疗阿尔茨海默症患者42例临床效果观察[J]. 现代医学与健康研究电子杂志,2019,3(1):41-42.
[8] 朱长保,肖忠源,宋汉秋. 镇肝熄风汤加减在脑卒中阿尔茨海默症患者辅助治疗中的效果[J]. 河南医学研究,2021,30(27):5132-5134.
[9] 罗晓敏,张博宇,丁翼,等. 二十五味珊瑚丸调控Akt/mTOR/GSK-3 β 信号通路改善阿尔茨海默病小鼠的作用机制[J]. 中国中药杂志,2022,47(8):2074-2081.
[10] 朱先州,王静敏. 红花注射液治疗老年脑梗死疗效观察[J]. 新中医,2018,50(12):66-68.
[11] 李馨蕊,刘娟,彭成,等. 红花化学成分及药理活性研究进展[J]. 成都中医药大学学报,2021,44(1):102-112.

[12] SCHEFFER S, HERMKENS D, VAN DER W L, et al. Vascular hypothesis of Alzheimer disease: topical review of mouse models[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2021,41(4):1265-1283.
[13] GUPTA A, IADECOLA C. Impaired A β clearance: a potential link between atherosclerosis and Alzheimer's disease[J]. Front Aging Neurosci,2015,7:115.
[14] 邱志济,朱建平. 朱良春治疗老年痴呆症临床经验(著名老中医学家系列临床经验之12)[J]. 实用中医药杂志,2001,17(1):27-28.
[15] 田立,唐可清. 王宝光治疗老年性痴呆经验[J]. 山东中医杂志,1998,17(2):80.
[16] 刘洋,李青,郑惠文,等. 槲皮素对APP/PS1小鼠认知功能、炎症反应的影响[J]. 徐州医科大学学报,2020,40(3):175-179.
[17] BEG T, JYOTI S, NAZ F, et al. Protective effect of kaempferol on the transgenic drosophila model of Alzheimer's disease[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets,2018,17(6):421-429.
[18] MATSUI N, AKAE H, HIRASHIMA N, et al. Magnolol enhances hippocampal neurogenesis and exerts antidepressant-like effects in olfactory bulbectomized mice[J]. Phytother Res,2016,30(11):1856-1861.
[19] EL-DEEB O S, GHANEM H B, EL-ESAWY RO, et al. The modulatory effects of luteolin on cyclic AMP ciliary neurotrophic factor signaling pathway in experimentally induced autoimmune encephalomyelitis[J]. IUBMB Life,2019,71(9):1401-1408.
[20] KO Y H, SHIM K Y, KIM S K, et al. Lespedeza bicolor extract improves amyloid beta25-35-induced memory impairments by upregulating BDNF and activating Akt, ERK, and CREB signaling in mice[J]. Planta Med,2019,85(17):1363-1373.
[21] 谭燕萍,周福宜,梁慧超,等. 羟基红花黄色素A对脑缺血再灌注损伤大鼠脑组织中PDGF含量及PI3K、Akt蛋白表达的影响[J]. 广东药科大学学报,2018,34(3):335-339.
[22] 潘剑,李绍平. 羟基红花黄色素A对创伤性颅脑损伤大鼠MAPK通路的影响[J]. 中国医院药学杂志,2015,35(23):2080-2081.
[23] 杨柳,王美彭,张丽宏,等. 黄芩素对A β 诱导PC12细胞损伤的保护作用及机制研究[J]. 国际中医中药杂志,2021,43(7):663-667.
[24] 姜恩平,王帅群,王卓,等. 北五味子总木脂素对脑缺血模型大鼠神经细胞凋亡及p-AKT表达的影响[J]. 中国中药杂志,2014,39(9):1680-1684.
[25] 韦梦莹. 五味子木脂素组分治疗阿尔茨海默病的药效成分及作用机制研究[D]. 吉林:吉林大学,2019:156.
[26] XIAN Y F, QU C, LIU Y, et al. Magnolol ameliorates behavioral impairments and neuropathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. Oxid Med Cell Longev,2020,2020:5920476.
[27] KANEHIRA T, TAKEKOSHI S, NAGATA H, et al. A novel and potent biological antioxidant, Kinobeaon A, from cell culture of safflower[J]. Life sciences,2003,74(1):87-97.
[28] 姜波,彭楠. 拟除虫菊酯类农药引起脑组织氧化应激反应的研究进展[J]. 毒理学杂志,2020,34(6):511-513.

(收稿日期:2022-04-12)

Action Mechanism of Flos Carthami in Treating PD Based on Network

Pharmacology and Molecular Docking

TAN Dongxian¹, CHEN Mianhai¹, GUO Jinyan¹, HUANG Yixing¹, XIAO Yue¹, CHEN Qianwen¹, ZHOU Yuqi¹,
ZHANG Weichui¹, DU Yikuan², YANG Chun¹✉

(1. Key Laboratory of Stem Cell and Regenerative Tissue Engineering, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China; 2. Central Laboratory of Dongguan People's Hospital, Dongguan 523059, China)

【Abstract】 Objective: To study the action mechanism of Flos Carthami in treatment of Alzheimer's disease (AD) based on network pharmacology and molecular docking. Methods: The effective drug components of Flos Carthami were obtained through literature review and database, and the constituent targets of Flos Carthami and the targets of AD were predicted by database, and the Flos Carthami target genes were standardized. Cytoscape 3.7.2 software was used to construct the 'Flos Carthami - component - target' network, and the protein interaction (PPI) network was constructed by using the intersection of Flos Carthami target genes and AD target genes. DAVID database was used for GO analysis and KEGG enrichment analysis, and Ledock software was used for molecular docking of key components and core targets. Results: 21 active components and 391 targets of Flos Carthami were obtained, including 535 targets of AD, among which 94 were co - targets of Flos Carthami and AD. A total of 535 GO analysis and 43 KEGG pathways were obtained. It mainly involved AD signaling pathway, ErbB signaling pathway, 5 - hydroxytryptaminergic synapse, and cancer - related proteoglycan. Molecular docking results showed that core components and key targets had good combination. Conclusion: The potential action mechanism of Flos Carthami in treating AD caused by micro-circulation disorders through multiple components, multiple targets and multiple pathways.

【Key words】 Flos Carthami; Alzheimer's disease; Network pharmacology; Action mechanism; Molecular docking