

山药活性成分抗老年痴呆症的网络药理学作用机制探讨

刘改枝, 朱奕林, 许杜娟, 刘萌芽, 蔡邦荣(河南中医药大学, 河南省中药特色炮制技术工程研究中心, 河南郑州 450046)

摘要: **目的** 基于网络药理学探讨山药活性成分抗老年痴呆症的潜在作用机制。**方法** 通过中药系统药理学技术平台(TCMSP)收集并筛选山药的活性成分及其对应靶标蛋白。利用 Uniprot 数据库获取山药活性成分对应的靶标基因, 并与通过 GeneCards 数据库所获得的老年痴呆症疾病基因做映射, 获得山药调节老年痴呆症的潜在作用靶点。利用 Cytoscape 3.7.2 软件构建山药的活性成分-作用靶点网络。通过 String 平台构建作用靶点之间的互作关系, 并导入 Cytoscape 3.7.2 软件构建靶蛋白互作关系网络(PPI)。通过 Metascape 分析平台, 对山药治疗老年痴呆症的作用靶点进行 GO 分析和 KEGG 通路富集分析。**结果** 从山药中筛选出 12 个有效活性成分, 包括薯蓣皂苷元、海风藤酮、豆甾醇、萜拔明宁碱等; 74 个作用靶点, 与老年痴呆症有关的作用靶点 48 个, 关键靶点 6 个, 包括 AKT1、VEGFA、PTGS2、NOS3、TP53、ESR1; 涉及 6 条主要信号通路, 包括神经活性配体-受体相互作用、癌症途径、血清素能突触、长寿调节途径、雌激素信号途径、可卡因成瘾。这些作用通路可能是山药活性成分防治老年痴呆症的活性依据。**结论** 初步探讨了山药活性成分治疗老年痴呆症的作用机制, 为山药抗老年痴呆症活性成分的开发和应用提供了思路并指明了方向, 为后续深入研究提供了理论基础及参考依据。

关键词: 网络药理学; 山药; 老年痴呆症; 机制; 薯蓣皂苷元

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2021)03-0374-09

doi: 10.19378/j. issn. 1003-9783.2021.03.011

Mechanism Exploration of Active Ingredients of Chinese Yam in the Treatment of Alzheimer's Disease Based on Network Pharmacology

LIU Gaizhi, ZHU Yilin, XU Dujuan, LIU Mengya, CAI Bangrong (Henan University of Traditional Chinese Medicine, Henan Research Center for Special Processing Technology of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046 Henan, China)

Abstract: Objective To study the potential mechanism of active ingredients of Chinese Yam in the treatment of Alzheimer's disease (AD) based on network pharmacology. **Methods** The active ingredients and their corresponding targets of Chinese Yam were screened by TCMSP database. Uniprot database was used to obtain the targets genes corresponding to the active ingredients of Chinese Yam. The potential target genes of Chinese Yam in regulating AD were obtained by mapping ingredients-targets with AD-targets, which were from GeneCards database. Cytoscape 3.7.2 software was used to draw the "active ingredients-targets" network of Chinese Yam. The interaction between the targets was established through String database and imported into Cytoscape 3.7.2 software to construct protein-protein interaction (PPI) network diagram. GO analysis and KEGG pathway enrichment analysis were conducted to analyze the potential targets of Chinese Yam for AD treatment by Metascape database. **Results** Totally 12 active components were screened from Chinese Yam, including diosgenin, kadsurenone, stigmasterol, and piperlonguminine. Among the 74 targets, 48 targets were related to AD. And 6 key targets (AKT1, VEGFA,

收稿日期: 2020-08-17

作者简介: 刘改枝, 女, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 中药活性成分研究, 纳米制剂研究。Email: liugaizhi@126.com。通信作者: 蔡邦荣, 男, 博士, 讲师, 研究方向: 中药药理研究、新剂型开发和神经药理学。Email: cbr2018@hactcm.edu.cn。

基金项目: 河南中医药大学博士基金资助项目(00104311-2019-33); 河南省科技攻关项目(202102310514); 中国博士后科学基金面上项目(2020M682311)。

PTGS2, NOS3, TP53 and ESR1) were screened. 6 main signaling pathways, such as neuroactive ligand-receptor interaction, cancer pathway, serotonergic synapse, longevity regulation pathway, estrogen signaling pathway and cocaine addiction were involved in treating AD. These signaling pathways may be essential for active ingredients of Chinese Yam to treat AD. **Conclusion** The mechanism of active ingredients of Chinese Yam in the treatment of AD is preliminarily discussed, which provided ideas and directions for the development and application of active ingredients of Chinese Yam in the treatment of AD, and provided theoretical basis and reference for further research.

Keywords: Network pharmacology; Chinese Yam; Alzheimer's disease; mechanism; diosgenin

老年痴呆症(Alzheimer disease, AD), 又称阿尔兹海默症, 是多因素造成的不可逆中枢神经系统退行性疾病。临床主要表现为渐进性记忆障碍、认知功能紊乱、注意力不集中、情感表达障碍、人格改变及语言功能障碍等神经中枢精神症状^[1]。老年痴呆症的确切发病机制尚未明确, 目前临床上尚无根治老年痴呆症的药物, 少量上市药物只能改善老年痴呆症的症状及延缓疾病的进程, 且多为单靶点药物, 如 BACE-1 抑制剂、Tau 蛋白聚集抑制剂等^[2-3], 只能针对某一致病因素或发病机制, 治疗效果并不理想^[4]。老年痴呆症致病因素多、发病机制复杂, 单一成分单一靶点难以奏效, 多角度多策略攻击疾病系统可以克服许多单靶点药物的局限性。近些年来, 中草药及其复方因具有多组分、多靶点及协同效果等特点, 在复杂疾病的防治中显示出巨大的优势和开发应用前景, 受到了研究者愈来愈多的关注^[5]。

山药为薯蓣科植物薯蓣(*Dioscorea opposita* Thunb.) 的干燥根茎, 是我国传统的药食同源植物之一, 具有补脾养胃, 生津益肺, 补肾涩精之功效^[6]。山药在我国河南、河北及东北三省等地广泛种植, 其中以河南焦作所产最为道地, 被称作“怀山药”, 又是“四大怀药”之一。山药具有多种药理活性, 如降血糖、降血脂、抗氧化、抗肿瘤、免疫调节、调节脾胃功能等^[7]。研究^[8]表明, 山药中的活性成分薯蓣皂苷在一些神经退行性疾病和神经系统疾病中显示出良好的治疗潜力, 它能够激活 1, 25, D3-MARRS 通路, 减少 A β 沉积并降低 Tau 蛋白异常磷酸化的水平, 改善氧化应激作用, 针对老年痴呆症的病理学改变产生积极的治疗作用。中医临床中也常用以山药为主的中药复方治疗老年痴呆, 如薯蓣丸^[9]、六味地黄汤^[10]、安智灵方^[11]等, 由此可见山药在治疗老年痴呆症方面具有很好的潜力, 然而目前对于山药治疗老年痴呆症的药理及其实验研究还不

成熟, 山药发挥老年痴呆症治疗作用的物质基础和分子机制尚未完全阐明。

网络药理学是基于大数据挖掘及网络筛选等现代化信息分析手段, 对药物、靶点、基因、作用通路及疾病之间复杂的网络关系进行筛选连接, 并通过可视化作图模拟预测药物的药理作用机制, 再通过相关实验来进一步验证、评估药物的作用机制、治疗效果等^[12-13], 这为中医药的研究以及临床应用提供了新思路和新方向, 这种多层次研究理念打破了中医药分子机制不明确限制, 能够科学、全面地预测药物治疗疾病的作用机制, 且与复方中药的整体观原则相协调, 为传统中药药效物质基础及药理作用机制研究提供了新的手段^[14]。

为深入探讨山药抗老年痴呆的物质基础和作用机制, 本研究应用网络药理学对山药主要活性成分进行筛选, 并对活性成分作用的靶点进行生物信息学分析预测, 从而构建“药物-活性成分-共同靶点-疾病”网络图, 进一步进行蛋白质相互作用和靶标通路富集分析, 预测山药治疗老年痴呆的作用靶点及信号通路, 并构建“药物-活性成分-靶点-通路”网络图, 为山药抗老年痴呆的作用机制研究提供依据, 也为抗老年痴呆药物的开发提供参考以及新的思路。

1 材料与方法

1.1 数据库及软件 (1) 中药系统药理学数据库和分析平台^[15]TCMSP(<https://tcmsp.com/tcmsp.php>)用于筛选中药化学成分。Uniprot(<http://www.uniprot.org/>)数据库用于查询靶基因。(2) 蛋白质相互作用分析平台 String(<https://string-db.org/>)^[16]。(3) 人类基因组注释(GeneCards)数据库(<https://genecards.weizmann.ac.il/v3/>)^[17]用于查找疾病相关靶点基因。(4) Metascape(<http://metascape.org/>)^[18]数据库旨在提供全面的基因列表注释和分析资源。(5) 网络拓扑属性分析软件

Cytoscape 3.7.2。

1.2 山药活性成分及药物靶点的筛选 利用 TCMSp 数据库筛选山药的化学成分。药物在人体的药代动力学性质决定了药物研发的成败,口服生物利用度(oral bioavailability, OB)和类药性(drug-likeness, DL)是药物筛选的关键参数,是评价一个化合物可否开发为药物的重要指标,一般设置 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.18$ 作为候选药效成分筛选的条件^[19],本研究同时参考血脑屏障通透性 BBB 值进行活性成分的考查。以“山药”为关键词在上述条件下进行活性成分及相应靶标的查询及筛选,删除冗余后在 Uniprot 数据库查询靶标蛋白的基因名字,获得山药相关靶点基因。

1.3 老年痴呆症疾病靶点的获取 在人类基因组注释数据库 GeneCards 中以关键词“senile dementia”或“Alzheimer's disease”对老年痴呆症相关靶点进行检索,获得老年痴呆症疾病相关靶点信息。

1.4 构建“药物-活性成分-共同靶点-疾病”网络图 将老年痴呆症的疾病靶点基因与山药活性成分对应的靶点基因进行映射筛选,并匹配生成韦恩图,获取两者的共同靶点基因,作为山药活性成分治疗老年痴呆症的潜在作用靶点。利用 Cytoscape 3.7.2 软件建立“药物-活性成分-共同靶点-疾病”网络图,每个节点(node)代表基因、蛋白或活性成分,节点与节点之间的连接(edge)代表活性成分与其作用靶点之间的联系。

1.5 靶蛋白相互作用网络(PPI)的构建与分析 将山药治疗老年痴呆症的潜在作用蛋白靶点导入数据库 String 以构建山药治疗老年痴呆症的靶蛋白 PPI 网络。限定物种为“homo sapiens”(人类),设定最低

相互作用阈值为中等置信度 0.4“medium confidence”,其余参数保持不变,得到蛋白相互作用关系,结果保存为 TSV 格式。保留文件中 node1、node2 和 Combined score 信息并导入 Cytoscape 3.7.2 软件绘制相互作用网络并对网络进行分析,保存网络分析结果。节点(node)大小反映度值(degree)的大小,边(edge)的粗细反映 combined score 的大小,获得最终的蛋白相互作用网络。将结果保存为 TSV 格式并导入 Cytoscape 3.7.2 进行可视化处理,获得山药治疗老年痴呆症的靶蛋白互相作用(PPI)网络图。

1.6 GO 功能分析及 KEGG 信号通路富集分析 将山药治疗老年痴呆症的潜在靶基因导入 Metascape 进行基因富集分析。以 $P < 0.01$ 作为差异具有统计学意义的筛选条件,设置 min overlap=3, min enrichment=1.5,对获取的靶点进行 GO 功能注释分析和 KEGG 代谢通路富集分析。

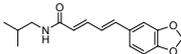
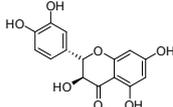
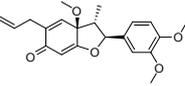
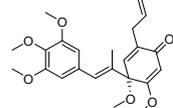
1.7 构建“药物-活性成分-靶点-通路”图 将前述筛选的活性成分、靶点及 KEGG 富集到的主要信号通路导入 Cytoscape 3.7.2 数据库构建“药物-活性成分-靶点-通路”网络图。

2 结果

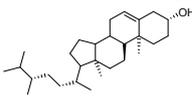
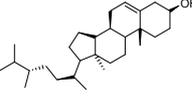
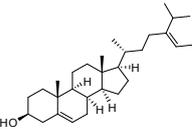
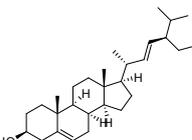
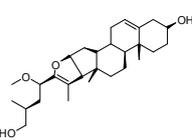
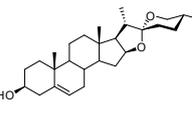
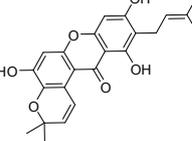
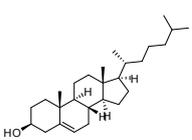
2.1 山药活性成分及药物靶点的筛选结果 利用 TCMSp 数据库筛选出山药已知成分 71 种,设定 $OB \geq 30\%$, $DL \geq 0.18$ 为筛选的阈值,得到 16 个符合条件的活性成分(表 1),其中芦丁 B、甘露醇、多拉黄质、甲基升麻昔这 4 种活性成分无法筛选出相关靶点信息,故在进行靶点预测时将其舍去。筛选出的 12 个化学成分对应 144 个相关靶蛋白,通过

表 1 山药部分活性成分的基本信息表

Table 1 Basic information of partially active ingredients in Chinese Yam

序号	成分编号	分子 ID 号	活性成分中英文名称	结构式	口服生物利用度/%	类药性	血脑屏障通透性
1	SY1	MOL001559	Piperlonguminine(荜茇明宁碱)		30.71	0.18	0.27
2	SY2	MOL001736	(-)-taxifolin((-)-紫杉醇)		60.51	0.27	-1.02
3	SY3	MOL000322	Kadsurenone(海风藤酮)		54.72	0.38	0.52
4	SY4	MOL005430	Hancinone C(山酮 C)		59.05	0.39	0.06

(续表 1)

序号	成分编号	分子 ID 号	活性成分中英文名称	结构式	口服生物利用度/%	类药性	血脑屏障通透性
5	SY5	MOL005435	24-Methylcholest-5-enyl-3beta-O-glucopyranoside_qt (24-甲基胆碱-5-烯-3β-O-吡喃葡萄糖苷_qt)		37.58	0.72	0.96
6	SY6	MOL005438	Campesterol(油菜甾醇)		37.58	0.71	0.95
7	SY7	MOL005440	Isofucosterol(异岩藻甾醇)		43.78	0.76	0.97
8	SY8	MOL000449	Stigmasterol(豆甾醇)		43.83	0.76	1
9	SY9	MOL005458	Dioscoreside C_qt(地塞米松 C_qt)		36.38	0.87	-0.44
10	SY10	MOL000546	Diosgenin(薯蓣皂苷元)		80.88	0.81	0.27
11	SY11	MOL005465	AIDS180907		45.33	0.77	0
12	SY12	MOL000953	CLR(胆固醇)		37.87	0.68	1.13

Uniprot 数据库共寻找得到 74 个靶基因。

2.2 老年痴呆症疾病靶点的获取结果 在 GeneCards 数据库中检索共得到老年痴呆症相关靶点 8 807 个, 设定 Relevance score 值≥9.47 为筛选阈值, 最终得到 1 463 个老年痴呆症疾病候选靶点基因。

2.3 “药物-活性成分-共同靶点-疾病”网络图的构建 将山药活性成分对应的 74 个靶点基因与 1 463 个老年痴呆症靶点基因进行 Venn 分析, 获得药物-疾病共同靶点基因 48 个(见图 1), 对应山药活性成分 12 个。借助 Cytoscape 3.7.2 软件进行蛋白网络结构可视化处理, 构建“药物-活性成分-共同靶点-疾病”网络图, 网络中共有 60 个节点(化合物 12 个, 靶点 48 个), 94 条相互作用的边, 见图 2。度值较高的化合物有豆甾醇、薯蓣皂苷元、海风藤酮、山酮 C、AIDS180907、萆茛明宁碱等, 这些化

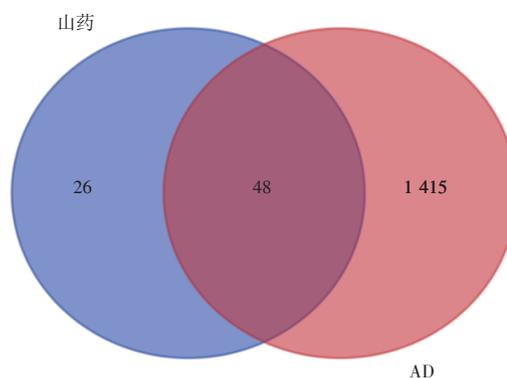
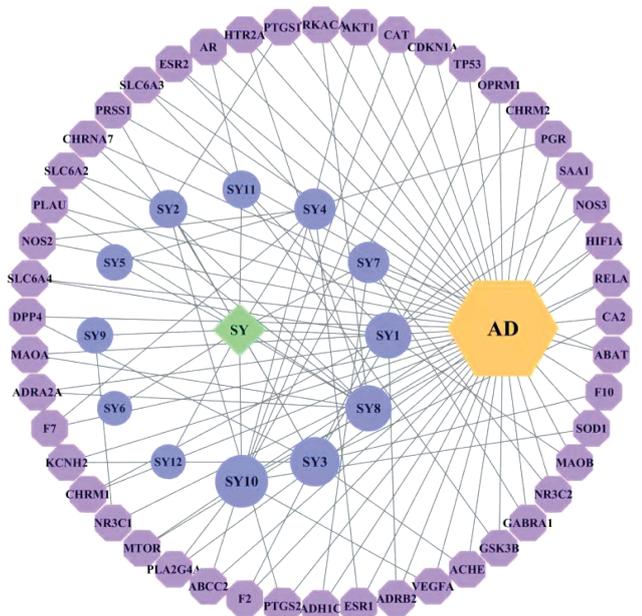


图 1 山药治疗老年痴呆症(AD)的药物-疾病共同靶点韦恩图
Figure 1 Venn diagram of intersection targets of Chinese yam and AD

合物可能是山药治疗老年痴呆症的关键化合物。

2.4 靶蛋白相互作用 (PPI) 网络的构建及分析 将 48 个药物-疾病共同靶点导入 String 数据库中, 隐藏



注：蓝色圆形代表山药活性成分；紫色八边形代表山药作用靶蛋白；边代表两者之间的关系。SY，山药；AD，老年痴呆症

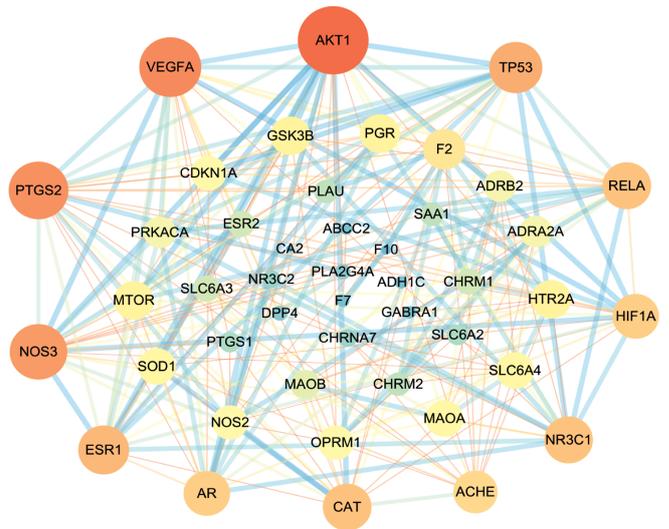
图2 山药治疗老年痴呆症的“药物-活性成分-共同靶点-疾病”网络图

Figure 2 Chinese yam for Alzheimer's disease-active ingredients-targets-disease network

无相互作用的节点，获取靶标蛋白互作关系，并将结果导入 Cytoscape 3.7.2 软件中绘制靶蛋白互作网络图(PPI)，见图3。PPI 图中共 45 个节点(3 个靶蛋白未参与相互作用)，246 条相互作用连线。经计算，PPI 中节点平均自由度为 10.9，介数平均值为 2.33×10^{-2} ，平均中心度为 0.594。将山药潜在靶点信息按照 Degree 值排名整理分析，以自由度 ≥ 18 为阈值，筛选出 PPI 网络中关键靶点 6 个，分别是 AKT1、VEGFA、PTGS2、NOS3、TP53、ESR1，提示这些靶点可能是山药治疗老年痴呆症的潜在关键靶点。见表 2。

2.5 GO 分析及 KEGG 信号通路分析 利用 Metascape 数据库进行 GO 功能富集分析。设定参考值 P 值 < 0.01 、富集因子 > 1.5 、最小计数值为 3，共筛选得出 68 个条目，其中分子功能 (cellular component, CC) 条目 10 个，生物过程 (biological process, BP) 条目 46 个，细胞组成 (molecular function, MF) 相关条目 12 个，详见图 4。条形图越长、颜色越深则说明该条目包含基因数越多。

GO 富集分析结果显示：分子功能主要包括膜筏、突触后膜、轴突等。生物过程主要包括化学突触、神经递质水平的调节、血液循环、对氧含量的



注：图中节点面积代表 Degree 值，连线粗细代表 Combine score 值

图3 山药治疗老年痴呆症的 PPI 网络图

Figure 3 PPI network of Chinese yam in the treatment of AD

表 2 山药治疗老年痴呆症的潜在关键靶点

Table 2 The potential key target of Chinese yam for Alzheimer's disease

序号	基因	自由度	中心度	介数
1	AKT1	27	0.384 615 38	0.148 913 29
2	VEGFA	23	0.501 976 28	0.062 851 40
3	PTGS2	22	0.523 809 52	0.048 851 29
4	NOS3	21	0.404 761 90	0.082 672 97
5	TP53	19	0.643 274 85	0.021 312 78
6	ESR1	18	0.692 810 46	0.010 453 49
7	RELA	17	0.617 647 06	0.040 491 12
8	NR3C1	17	0.514 705 88	0.052 413 61
9	CAT	17	0.485 294 12	0.069 309 50
10	AR	16	0.650 000 00	0.050 725 74
11	HIF1A	16	0.725 000 00	0.007 058 82
12	ACHE	15	0.400 000 00	0.047 944 04

反应、激素刺激的细胞反应、对铵离子的响应。细胞成分主要包括类固醇激素受体、蛋白质均聚活性、蛋白激酶结合等。

利用 Metascape 数据库进行 KEGG 信号通路分析。设定参考阈值 P 值 < 0.01 、富集因子 > 1.5 、最小计数值为 3，共筛选得出 15 条通路。对山药治疗老年痴呆症的潜在作用靶点进行通路富集分析 (图 5)，富集到靶点数量居前 6 位的信号通路主要有：神经活性配体-受体相互作用、癌症途径、血清素能突触、长寿调节途径、雌激素信号途径、可卡因成瘾。其中，前 3 者靶点数量均 > 10 ，可认为是山药治疗老年痴呆症的核心通路。神经活性配体-受

体相互作用通路由 11 个潜在作用靶标共同调控，分别是 ADRA2A、ADRB2、CHRM1、CHRM2、CHRNA7、F2、GABRA1、NR3C1、HTR2A、OPRM1、PRSS1。癌症途径由 12 个潜在作用靶标共同调控，分别是 AKT1、AR、CDKN1A、MTOR、

GSK3B、HIF1A、NOS2、PRKACA、PTGS2、RELA、TP53、VEGFA。血清素能突触途径由 8 个潜在作用靶标共同调控，分别是 HTR2A、MAOA、MAOB、PLA2G4A、PRKACA、PTGS、PTGS2、SLC6A4。

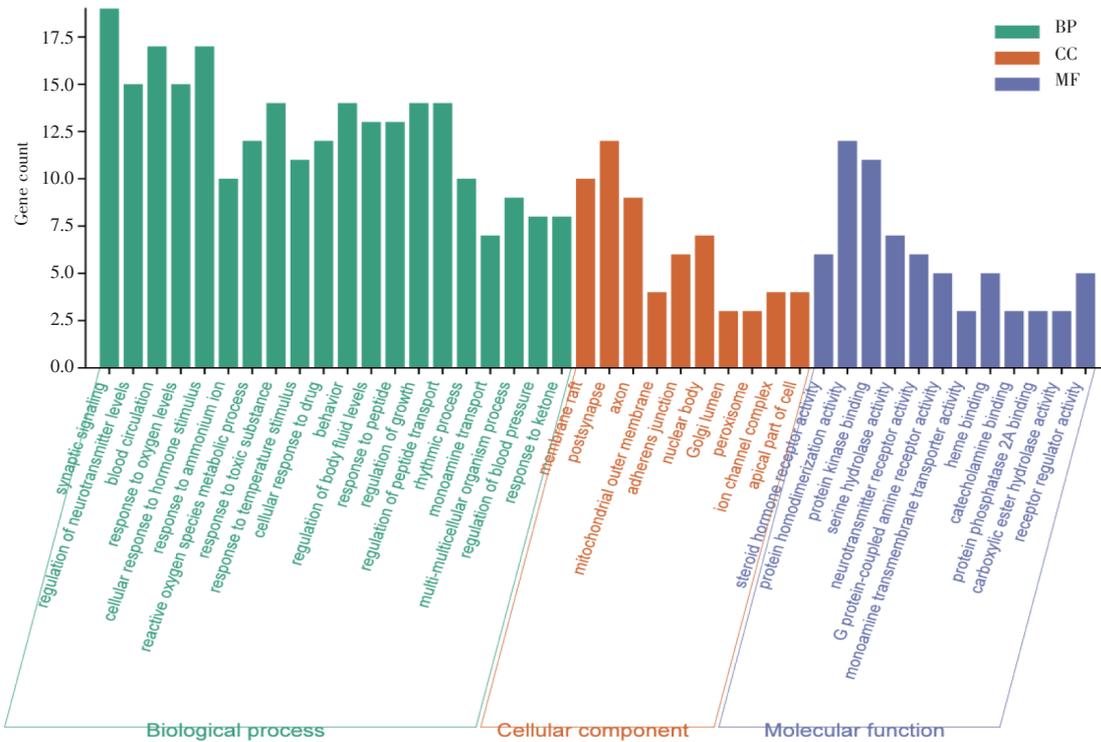


图 4 山药治疗老年痴呆症的潜在作用靶点的 GO 分析

Figure 4 GO analysis of potential targets of Chinese yam for Alzheimer's disease

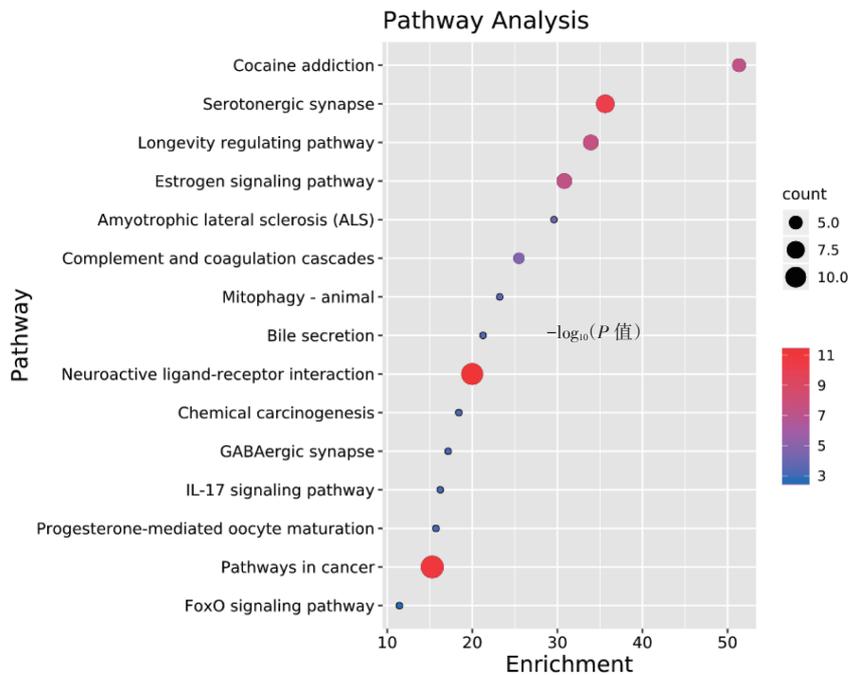
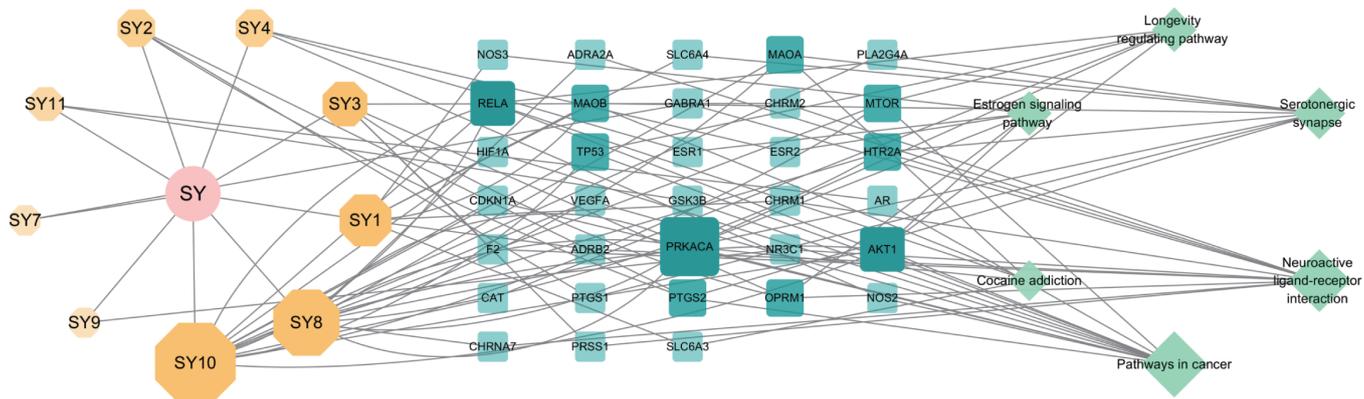


图 5 山药治疗老年痴呆症的潜在作用靶点的 KEGG 信号通路富集分析

Figure 5 KEGG signaling pathways enrichment analysis of potential targets of Chinese yam for Alzheimer's disease

2.6 “药物-活性成分-靶点-通路”网络的构建与分析 选择 KEGG 信号通路富集基因数量排名前 6 位的通路，并将其与山药的有效活性成分、作用靶标 3 者结合，应用 Cytoscape 3.7.2 软件构建“药物-活性成分-靶点-通路”网络图(图 6)。由图可知，共 9 种活性成分作用于上述 6 种信号通路，其中薯蓣皂苷元(SY10)、豆甾醇(SY8)、萜拔明宁碱(SY1)、海

风藤酮(SY3)在此过程中发挥重要作用；涉及 33 个作用靶标，其中靶标 PRKACA、RELA、AKT1 与此作用过程关系最为密切，可能是山药抗老年痴呆症的关键靶点。提示山药主要通过调控神经活性配体-受体相互作用、癌症途径、血清素能突触几条通路发挥治疗老年痴呆症的作用。



注：粉红色圆形代表药物；橙色八边形代表活性成分；深绿色四边形代表作用靶标；浅绿色菱形代表通路

图 6 山药治疗老年痴呆症的“药物-活性成分-靶点-通路”网络图

Figure 6 Network diagram of "drug-active ingredients-target-pathway" of Chinese yam for Alzheimer's disease

3 讨论

本研究运用网络药理学的方法，借助有关数据库以及绘图软件对山药治疗老年痴呆症的作用机制进行探讨分析。共筛选出山药化学成分 71 个，有效活性成分 12 个，对应活性成分靶点 74 个。其中，山药与老年痴呆症的共同基因有 48 个，结合“药物-活性成分-共同靶点-疾病”网络和蛋白相互作用网络分析结果发现，山药治疗老年痴呆症的关键活性成分有薯蓣皂苷元、豆甾醇、萜拔明宁碱、海风藤酮等，其中薯蓣皂苷元对老年痴呆症的作用最为突出。

薯蓣皂苷元对神经系统疾病如老年痴呆症的病理学改变能够产生积极的治疗作用^[20-21]。海风藤酮作为一种木脂素，具有抗 PAE、抗血小板聚集及抗氧化等药理活性，并且能够显著增强缺血区 rCBF 与脑缺血再灌注期脑组织 SOD 活性，在减轻缺血脑组织水肿及神经元的坏死方面作用显著^[22]。豆甾醇是一种植物甾醇，并具有抗癌、抗炎、抗氧化和免疫调节作用^[23]。萜拔明宁碱是从萜苳中得到的酰胺类生物碱，具有抗焦虑、抗抑郁、抗炎抗菌、抗血管生成、抗氧化、抗肿瘤以及抗糖尿病等活性^[24]，在神经保护及抑制 SK-N-SH 细胞 β-淀粉样蛋白(Aβ)形

成方面发挥重要作用^[25]。

根据山药靶蛋白互作网络图分析可得，山药治疗老年痴呆症的核心靶点主要为：AKT1、VEGFA、PTGS2、NOS3、TP53、ESR1。AKT1 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，又称蛋白激酶 B，其能够通过丝氨酸和/或苏氨酸磷酸化介导调节细胞代谢、增殖、存活、生长和血管生成过程。据报道^[26]，地黄饮子可通过激活 PI3K/Akt 通路，抑制老年痴呆症小鼠脑内氧化应激和细胞凋亡，保护线粒体，改善学习记忆。VEGFA 又称血管内皮生长因子。VEGF 在老年痴呆症发病中的作用可能通过 PI3K/AKT 信号通路、HIF-1α、FOXO3a 等实现^[27]。PTGS2 是花生四烯酸向前列腺素转化的关键酶的基因编码，PTGS2 基因为易感基因，花生四烯酸代谢可能与老年痴呆症的发病有关^[28]。老年痴呆症与基因的多态性有关，包括内皮一氧化氮合酶 3(NOS3)的变化。NOS 分解一氧化氮，并且在血脑屏障中起到关键作用^[29]。TP53 属于蛋白激酶超家族，被认为是非典型的丝氨酸/苏氨酸激酶，在体外具有蛋白激酶活性。老年痴呆症导致 β-淀粉样蛋白生成，可能会破坏 DNA，从而导致通过 p53 途径诱导凋亡，而 p53 蛋白的功能障碍

可能与老年痴呆症的发展有关^[30]。雌激素受体属于核激素受体的超家族,作为配体激活的转录因子发挥作用。雌激素受体有两种亚型:ER α 和ER β 。每个基因都由两个独特的基因(分别是ESR1基因和ESR2基因)编码。ER α 和ER β 在大脑中广泛分布,参与情绪、情感、行为和认知的调节,在老年痴呆症中受到影响^[31]。

GO功能富集分析显示,山药治疗老年痴呆症的基因功能主要体现在膜筏、突触后膜、轴突等;化学突触、神经递质水平的调节、血液循环、对氧含量的反应、激素刺激的细胞反应、对铵离子的响应;类固醇激素受体、蛋白质均聚活性、蛋白激酶结合等。

KEGG信号通路富集分析发现,山药活性成分抗老年痴呆症的主要信号通路有:神经活性配体-受体相互作用、癌症途径、血清素能突触、长寿调节途径、雌激素信号途径、可卡因成瘾。其中前3条信号通路可认为是山药抗老年痴呆症的核心信号通路。神经活性配体-受体相互作用通路是质膜上与细胞内外信号通路相关的所有配体与受体的集合,是神经信号传导的重要途径,其涵盖的受体可分为:A类(视紫红质样)、B类(分泌素样)、C类(亲代谢性谷氨酸盐/外激素)以及离子通道/其他受体^[32]。癌症途径通路主要是与癌症疾病有关,与这条通路相关的关键靶标多达12个,这提示癌症与老年痴呆症可能存在某些共同的靶标基因。血清素能突触,又名5-羟色胺能突触,能够通过与其它神经递质的相互作用产生不同的药理作用,其受体能够参与调节老年痴呆症机制中的Tau蛋白过度磷酸化,减少脑内A β 沉积,增强学习记忆以及认知能力^[33-34]。山药还可调节其他多条通路,在长寿调节途径、雌激素信号途径、可卡因成瘾等通路中均发挥着重要作用,符合中药多成分、多靶点,多通路综合治疗疾病的特征。

综上所述,本研究应用网络药理学方法,对山药抗老年痴呆的作用机制进行初步理论探讨。结果表明,山药抗老年痴呆症的主要活性成分可能为薯蓣皂苷元、豆甾醇、萜拔明宁碱、海风藤酮等,涉及的主要靶点有AKT1、VEGFA、PTGS2、NOS3、TP53、ESR1,可能主要通过神经活性配体-受体相互作用、癌症途径、血清素能突触信号通路发挥治疗老年痴呆症的作用。山药作为河南著名的道地药材

之一,本研究为山药的进一步实验研究和临床应用提供了思路并指明了方向,为后续深入研究提供了理论基础以及参考依据。

参考文献:

- [1] 姚钱,郑红云,李艳.阿尔兹海默症发病机制研究进展[J].职业与健康,2019,35(15):2153-2156.
- [2] GAUTHIER S, FELDMAN H H, SCHNEIDER L S, et al. Efficacy and safety of tau-aggregation inhibitor therapy in patients with mild or moderate Alzheimer's disease: a randomised, controlled, double-blind, parallel-arm, phase 3 trial[J]. Lancet, 2016, 388(10062): 2873-2884.
- [3] EGAN M F, KOST J, TARIOT P N, et al. Randomized trial of veru-becestat for mild-to-moderate Alzheimer's disease[J]. New England Journal of Medicine, 2018, 378(18): 1691-1703.
- [4] 邓青芳,马凤伟.阿尔兹海默病的发病机制及药物治疗研究进展[J].贵州师范大学学报,2020,38(1):104-111.
- [5] 钱颖,邵钰柔,卢圣锋,等.中医药治疗阿尔茨海默症的研究进展[J].南京中医药大学学报,2019,35(6):761-766.
- [6] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[M].北京:中国医药科技出版社,2020:30.
- [7] 董庆海,吴福林,王涵,等.山药的化学成分和药理作用及临床应用研究进展[J].特产研究,2018,40(4):102-107.
- [8] LEE H R, KONG S Y, SUNG S H, et al. DA-9801 and its saponins, dioscin and protodioscin, protect primary cortical neurons from hyperglycemia-induced neurotoxicity[J]. Journal of Functional Foods, 2019, 54: 231-240.
- [9] 谢文婷,谭子虎,陈延,等.加减薯蓣丸治疗轻、中度阿尔茨海默病的临床观察[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(21):176-181.
- [10] 陈博威,郑飘,易健,等.六味地黄汤治疗老年痴呆疗效及安全性评价的Meta分析[J].时珍国医国药,2019,30(5):1274-1277.
- [11] 贾淑丽.安智灵方治疗老年痴呆临床研究[J].亚太传统医药,2018,14(9):170-171.
- [12] 朱冬宁,陈驰,王淑美,等.网络药理学在中医药研究领域的应用进展[J].广东化工,2018,45(7):157-158.
- [13] 张雨,李恒,李克宁,等.复方中药网络药理学研究进展[J].中成药,2018,40(7):1584-1588.
- [14] 张华敏,刘思鸿,高宏杰,等.复方中药网络药理学方法研究进展[J].中国医院用药评价与分析,2019,19(10):1270-1273.
- [15] LIU Z, GUO F, WANG Y, et al. BATMAN-TCM: a bioinformatics analysis tool for molecular mechanism of Traditional Chinese Medicine [J]. Scientific Reports, 2016, (6): 21146.
- [16] SZKLARCZYK D, FRANCESCHINI A, WYDER S, et al. STRINGv10: protein-protein interaction networks, integrated over the tree of life[J]. Nucleic Acids Res, 2015, 43: 447-452.
- [17] REBHAN M, CHALIFA-CASPI V, PRILUSKY J, et al. GeneCards: a novel functional genomics compendium with automated data mining and query reformulation support[J].

- Bioinformatics, 1998, (8): 656-664.
- [18] 梁玉华, 李亦聪, 邓太平, 等. 基于网络药理学的黄芪治疗重症肌无力的机制研究[J]. 广东药科大学学报, 2020, 36(2): 242-248.
- [19] 李彩丽, 廖应英, 成丹, 等. 槲皮素对食管癌Eca109细胞迁移侵袭及血管生成的影响[J]. 国际消化病杂志, 2017, 37(2): 104-108.
- [20] LI B Y, XU P L, WU S Y, et al. Diosgenin attenuates lipopolysaccharide-induced Parkinson's disease by inhibiting the TLR/NF- κ B pathway[J]. Journal of Alzheimer's Disease, 2018, 64(3): 943-955.
- [21] CAI B R, ZHANG Y, WANG Z T, et al. Therapeutic potential of diosgenin and its major derivatives against neurological diseases: recent advances[J]. Oxidative medicine and cellular longevity, 2020, (1): 1-16.
- [22] 张贻强, 祝星宇, 王晶, 等. 薯蓣皂苷元对阿尔兹海默症的作用及机制研究进展[J]. 化学工程师, 2019, 33(2): 53-56.
- [23] 汪帅, 孙宇, 李春梅, 等. 豆甾醇的研究进展概述[J]. 中国药业, 2019, 28(23): 96-98.
- [24] BEZERRA D P, PESSOA C, de MORAES M O, et al. Overview of the therapeutic potential of pirlartine (piperlongumine) [J]. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2013, 48(3): 453-463.
- [25] 何欢, 郭未蔚, 陈筱清, 等. 芩苈中3种酰胺类生物碱在不同种属肝微粒体中代谢差异比较[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(16): 3084-3089.
- [26] 马涛, 闫妍, 张允岭, 等. 补肾填精法对阿尔兹海默病小鼠PI3K/Akt通路激活及氧化应激的影响[J]. 北京中医药, 2014, 33(7): 492-495.
- [27] 王丛笑, 宋军营, 张振强. VEGF在阿尔兹海默病中相关作用机制的研究[J]. 中医学报, 2015, 30(200): 109-113.
- [28] MA S L, TANG N L S, ZHANG Y P, et al. Association of prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (PTGS2) polymorphisms and Alzheimer's disease in Chinese[J]. Neurobiology of aging, 2008, 29(6): 856-860.
- [29] 惠娟, 王娜娜, 李署, 等. NOS3基因与阿尔兹海默病患病风险关联的研究[J]. 中国老年保健医学, 2014, 12(1): 5-8.
- [30] DORSZEWSKA J, OCZKOWSKA A, SUWALSKA M, et al. Mutations of TP53 gene and oxidative stress in Alzheimer's disease patients[J]. Advances in Alzhmers Disease, 2014, 3(1): 24-32.
- [31] MARTIN E X, MARTINEZ F M, ALCELAY G L, et al. Progression from amnesic mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: ESR1 and ESR2 polymorphisms and APOE gene[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2011, 32(5): 332-341.
- [32] SU S Y, HSIEH C L, WU S L, et al. Transcriptomic analysis of EGb761-regulated neuroactive receptor pathway in vivo[J]. Ethnopharmacol, 2009, 123(1): 68-73.
- [33] BARANGER K, GIANNONI P, GIRARD S D, et al. Chronic treatments with a 5-HT4 receptor agonist decrease amyloid pathology in the entorhinal cortex and learning and memory deficits in the 5xFAD mouse model of Alzheimer's disease[J]. Neuropharmacology, 2017, 126: 128-141.
- [34] HASHEMI-FIROUZI N, KOMAKI A, SOLEIMANI A S, et al. The effects of the 5-HT7 receptor on hippocampal long-term potentiation and apoptosis in a rat model of Alzheimer's disease[J]. Brain Res Bull, 2017, 135: 85-91.

(编辑: 修春)