

基于网络药理学和分子对接技术分析八宝益智方改善阿尔茨海默病的多靶点协同机制

常晴晴¹, 庄逸洋², 卢茵茵², 施超琼¹, 毕尚青²

1. 广州中医药大学第七临床医学院, 广东 深圳 518133; 2. 深圳市宝安区中医院, 广东 深圳 518133

[摘要] 目的: 采用网络药理学与分子对接技术分析八宝益智方防治阿尔茨海默病(AD)的作用机制。方法: 利用TCMSP、ETCM、HERB数据库获取八宝益智方8味中药的活性成分, 通过Swiss Target Prediction平台获得其潜在靶点, 在Uniprot数据库对靶点进行规范, 在Genecards、OMIM、TTD获取AD的基因靶点, 通过韦恩图获取共同靶点, 利用STRING平台和Cytoscape软件构建PPI网络并进行可视化处理。借助微生信平台进行KEGG及GO分析, 采用AutoDock Tools 1.5.7进行分子对接。结果: 194种八宝益智方有效成分作用于1 071个蛋白靶点基因, 与1 625个AD靶点基因比对后, 得到250个潜在靶点基因(交集靶点), PPI网络得到53个节点, 979条边。3,4,5-三甲氧基肉桂酸、人参皂甙-Rh4_{qt}、山奈酚、普热醌C为八宝益智方治疗AD的有效成分, 核心靶点为AKT1、TP53、IL6、TNF、IL1 β 。KEGG分析得到183条通路, GO分析得到890个生物过程、115个细胞组成、204个分子功能。分子对接结果表明有效成分与靶点结合能均小于-5 kcal/mol。结论: 八宝益智方的主要成分通过作用于AKT1、TP53、IL6、TNF、IL1 β 等靶点, 多途径改善AD, 为临床应用中药复方改善AD提供科学依据和研究思路。

[关键词] 阿尔茨海默病; 八宝益智方; 网络药理学; 分子对接; 作用机制

[中图分类号] R285.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2026) 01-0197-07

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2026.01.033

Analysis of Multi-Target Synergistic Mechanism of Babao Yizhi Prescription in Improving Alzheimer's Disease Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology

CHANG Qingqing¹, ZHUANG Yiyang², LU Yinyin², SHI Chaoqiong¹, BI Shangqing²

1. The Seventh Clinical Medical School of Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen Guangdong 518133, China; 2. Shenzhen Bao'an Traditional Chinese Medicine Hospital, Shenzhen Guangdong 518133, China

Abstract: Objective: To analyze the mechanism of action of Babao Yizhi Prescription in preventing and treating Alzheimer's disease (AD) using network pharmacology and molecular docking technology. **Methods:** The active components of the eight Chinese herbs in Babao Yizhi Prescription were obtained from TCMSP, ETCM, and HERB databases. Their potential targets were predicted via the Swiss Target Prediction platform, and standardized using the UniProt database. Gene targets related to AD were retrieved from GeneCards, OMIM, and TTD databases. Common targets were identified using a Venn diagram. A protein-protein interaction (PPI) network was constructed and visualized using the STRING platform and Cytoscape software. KEGG pathway enrichment analysis and GO functional enrichment analysis were performed using the Weishengxin Online Bioinformatics platform, and molecular docking was

[收稿日期] 2025-05-21

[修回日期] 2025-09-19

[基金项目] 2023年宝安区医疗卫生科研项目(2023JD123); 深圳市宝安区中医院2024年度创新转化项目(2024CZZHMS14)

[作者简介] 常晴晴(1998-), 女, 硕士研究生。

[通信作者] 庄逸洋(1991-), 男, 主治医师; 毕尚青(1970-), 男, 主任医师。

conducted with AutoDock Tools 1.5.7. **Results:** A total of 194 active components of Babao Yizhi Prescription acted on 1 071 protein target genes. After matching with 1 625 AD-related target genes, 250 potential intersection targets were obtained. The PPI network contained 53 nodes and 979 edges. The key active components of Babao Yizhi Prescription for AD treatment included 3,4,5-trimethoxycinnamic acid, ginsenoside-Rh4_{qt}, kaempferol, and przewal quinone C. The core targets were AKT1, TP53, IL6, TNF, and IL1 β . KEGG analysis identified 183 pathways, while GO analysis yielded 890 biological processes, 115 cellular components, and 204 molecular functions. Molecular docking results showed that the binding energies between all key active components and core targets were less than -5 kcal/mol. **Conclusion:** The main components of Babao Yizhi Prescription improve AD through multiple pathways by acting on targets such as AKT1, TP53, IL6, TNF, and IL1 β . This study provides a scientific basis and research ideas for the clinical application of Chinese herbal compounds in improving AD.

Keywords: Alzheimer's disease; Babao Yizhi Prescription; Network pharmacology; Molecular docking; Mechanism

阿尔茨海默病(AD)主要表现为进行性的认知功能障碍和记忆损害,与人口老龄化具有相关性^[1-2]。临床上对于AD的治疗,大都从对症治疗、护理方面出发,应用抗精神病药、抗焦虑药、益智药和提高认知功能的药物^[3]。八宝益智方是深圳市宝安中医院老年病科基于前期数据挖掘结果及临床治疗经验,秉承补肾活血化瘀的治则治法,在孙思邈《备急千金要方》开心散基础上加味创立的协定处方,该方由人参、熟地黄、石菖蒲、远志、茯苓、益智仁、川芎、丹参组成。研究发现,八宝益智方具有补肾益精填髓、益脑安神开窍之效^[4-6]。网络药理学是生物信息学和药理学相结合的一种分析方法,能够在药物和疾病之间建立结构化联系^[7]。本研究采用网络药理学方法分析八宝益智方改善AD的机制,并运用分子对接对关键有效成分和靶点进行验证,为后续进一步研究提供科学依据,并为AD的治疗提供新思路。

1 资料与方法

1.1 八宝益智方有效化合物获取及作用靶点预测 本研究采用多数据库联用策略,系统筛选八宝益智方的活性成分及其作用靶点。首先,通过TCMSP数据库(<https://old.tcm-sp-e.com/tcm-sp.php>)检索方剂中人参、熟地黄、石菖蒲、茯苓、川芎、丹参六味药材的化学成分,筛选标准设定为口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 和类药性(DL) ≥ 0.18 。对于TCMSP未收录的远志和益智仁,分别借助ETCM(<http://www.tcmip.cn/>)

和HERB(<https://herb.ac.cn>)数据库进行补充检索。随后,通过PubChem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)获取各成分的化学结构式,并将其导入Swiss Target Prediction平台(<https://www.swisstargetprediction.ch/>)进行靶点预测,保留预测分数 >0 的结果。所有预测靶点经UniProt数据库(<https://www.uniprot.org/>)标准化处理后,进行去重整合,最终获得八宝益智方的潜在作用靶点数据集。

1.2 AD作用靶点库的建立及交集基因的获取 以“Alzheimer's Disease”为关键词,通过对GeneCards、OMIM和TTD数据库的检索,收集相关性分数大于1的靶点基因。将来自这3个数据库的靶点进行汇总并去重,从而获得AD相关的靶点基因。接着,提取药物与疾病靶点的交集,以识别共同靶点,最后使用Venny 2.1.0软件绘制韦恩图。

1.3 中药-成分-靶点交集库的建立 将八宝益智方有效成分及作用靶点对应数据导入cytoscape3.8.0,从而构建“中药-成分-靶点交集库”网络图。

1.4 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络图及关键核心靶点的筛选 将韦恩图中获得的共同靶点导入STRING数据库(<https://cn.string-db.org/>),物种选择人类,构建PPI网络图,将获得的数据导入cytoscape3.8.0进行可视化。

1.5 基因本体论(GO)富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路分析 本研究采用DAVID在线分析平台(<https://david.ncifcrf.gov/>)对药物-疾病共

同靶点进行功能注释和通路富集分析。在分析过程中,将物种参数设置为“homo sapiens”,选择“Gene List”作为输入类型,并以“OFFICIAL_GENE_SYMBOL”作为基因标识符。通过该平台进行GO富集分析及KEGG通路分析。为增强结果的可视化效果,进一步利用微生信平台对分析结果进行图形化展示,从而更直观地呈现八宝益智方治疗AD的潜在作用机制。

1.6 分子对接验证 基于网络拓扑特征和通路富集分析结果,筛选核心活性成分与关键靶点开展分子对接验证。首先通过PubChem数据库获取候选配体的二维分子结构,并运用Chem3D软件进行构象优化与能量最小化处理。同时,从蛋白质数据库(PDB)获取目标蛋白的三维晶体结构(pdb格式),利用PyMOL 2.4软件完成去溶剂化、移除杂原子等结构预处理。借助AutoDock Tools 1.5.7软件对受体蛋白进行结构修饰,包括补充氢原子、电荷分配、原子类型定义以及可旋转键参数设定,最终输出pdbqt格式的受体文件。对接参数设置时,参照晶体结构中原始配体的结合位点坐标,划定包含活性口袋的对接盒子空间参数。采用AutoDock Vina 1.1.2程序执行半柔性分子对接运算,最终通过PyMOL 2.4软件构建三维复合物模型,重点解析配体-受体间的氢键作用、疏水作用等分子互作模式。

2 结果

2.1 八宝益智方的成分及靶点 收集整理数据得到八宝益智方药物有效成分,其中人参22个,熟地黄2个,石菖蒲4个,远志37个,茯苓15个,益智仁44个,川芎7个,丹参65个,所有活性成分汇总去重,共得到194种有效成分,利用Swiss Target Prediction数据库进行靶点预测,取预测分数>0的数据,所有药物有效成分对应的药物潜在靶点基因共9 586个,对结果进行筛选、比对、校正、去重后,共获得1 071个靶点基因。

2.2 AD相关靶点基因筛选结果 本研究以“Alzheimer's Disease”为关键词,在数据库Genecards、OMIM和TTD中分别进行检索,获得相关基因靶点数据。其中,Genecards数据库检索到1 577个靶点,OMIM数据库获得35个靶点,TTD数据库筛选出23个靶点。将上述数据进行整合后,通过去重处理,最终得到1 626个与AD相关的基因靶点。

2.3 共同靶点筛选 将筛选得到的八宝益智方靶点(1 071个)与AD靶点(1 626个),利用Venny2.1.0平台取交集绘制韦恩图,得到八宝益智方-AD共同靶点250个,如图1所示。

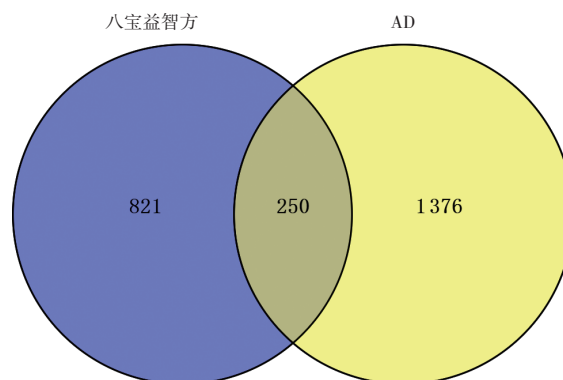


图1 八宝益智方-AD共同靶点韦恩图

2.4 中药-活性成分-靶点交集库的建立 将八宝益智方的有效成分和靶点整合录入cytoscape3.8.0构建“中药-活性成分-靶点交集库”网络,得到1 255个节点,9 551条边,筛选后得到如图2所示,有效成分中按dgree值从高到低的排序为:远志中的3, 4, 5-三甲氧基肉桂酸(3,4,5-Trimethoxycinnamic Acid)、人参中的人参皂甙-Rh4_qt(Ginsenoside-Rh4_qt)、石菖蒲与人参共同含有的山奈酚(kaempferol)、丹参中的普热醌C(przewaquinone c)、益智仁中的潘杜莱汀(Penduletin)、茯苓中含有的(2R)-2-[(5R, 10S, 13R, 14R, 16R, 17R)-16-hydroxy-3-keto-4,4,10,13,14-pentamethyl-1,2,5,6,12,15,16,17-octahydrocyclopenta[a]phenanthren-17-yl]-5-isopropylhex-5-enoic acid等,通过分析发现,八宝益智方的每个活性成分均有多个靶点,多数靶点通常对应多个成分,八宝益智方可能通过多成分、多靶点起到治疗作用。

2.5 PPI网络构建与分析 将韦恩图中交集靶点基因导入string数据库获得PPI网络,如图3,该网络包括248个节点和4 782条边,用cytoscape3.8.0软件取Betweenness unDir, Closeness unDir, Degree unDir的中位数作为筛选条件,进一步筛选后得到核心靶点53个,构建53个节点,979条边。PPI网络可视化后如图4。其中,排名前10的靶点分别为:丝氨酸和苏氨酸激酶(AKT)1,细胞肿瘤抗原p53(TP53),白细胞介素-6(IL6),肿瘤坏死因子(TNF),白细胞介

素(IL)-1 β , B淋巴细胞瘤(BCL)2, 半胱氨酸蛋白酶3(CASP3), 信号转录和转导激活因子(STAT)3, 表皮生长因子受体(EGFR), 激活子蛋白 c-Jun(JUN), 即这些靶点在八宝益智方治疗AD中发挥重要作用。

2.6 GO功能和KEGG富集分析 对八宝益智方与AD的250个共同靶点进行了GO注释分析, 结果涵盖生物过程(BP)、细胞组成(CC)和分子功能(MF)三个方面。在BP方面, 共富集了890个条目, 主要涉及蛋白质磷酸化、缺氧反应、炎症反应、基因表达的正向调控、正向调节蛋白质磷酸化等; CC富集共115个, 其中主要涉及细胞质、等离子体膜、胞质、细胞表面、神经元胞体、树突等; MF富集共204个, 其中主要涉及ATP结合、酶结合、蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性、相同蛋白质结合等。以 $P < 0.05$ 为初始

筛选条件, 分别筛选出 count 值前10的通路, 绘制成气泡图, 如图5所示。

KEGG富集分析结果为: 共得到183条通路, 通路涵盖鞘脂信号通路、T细胞受体信号通路、Th17细胞分化、IL-17信号通路、FoxO信号通路等, 以 $P < 0.05$ 为初始筛选条件, 分别筛选出 count 值前20的通路, 绘制成KEGG富集气泡图, 如图6所示。

2.7 分子对接验证 将“中药-活性成分-靶点”网络中节点度值排前5位的核心活性成分(3, 4, 5-三甲氧基肉桂酸、人参皂甙-Rh4_{qt}、山奈酚、普热醌C、潘杜莱汀)与PPI网络排名靠前的核心靶点(AKT1、TP53、IL6、TNF、IL1 β)进行分子对接, 以观察对接得到的结合能值, 当分子对接的结合能 < -0 kcal/mol的时候, 提示形成的复合物是具有结

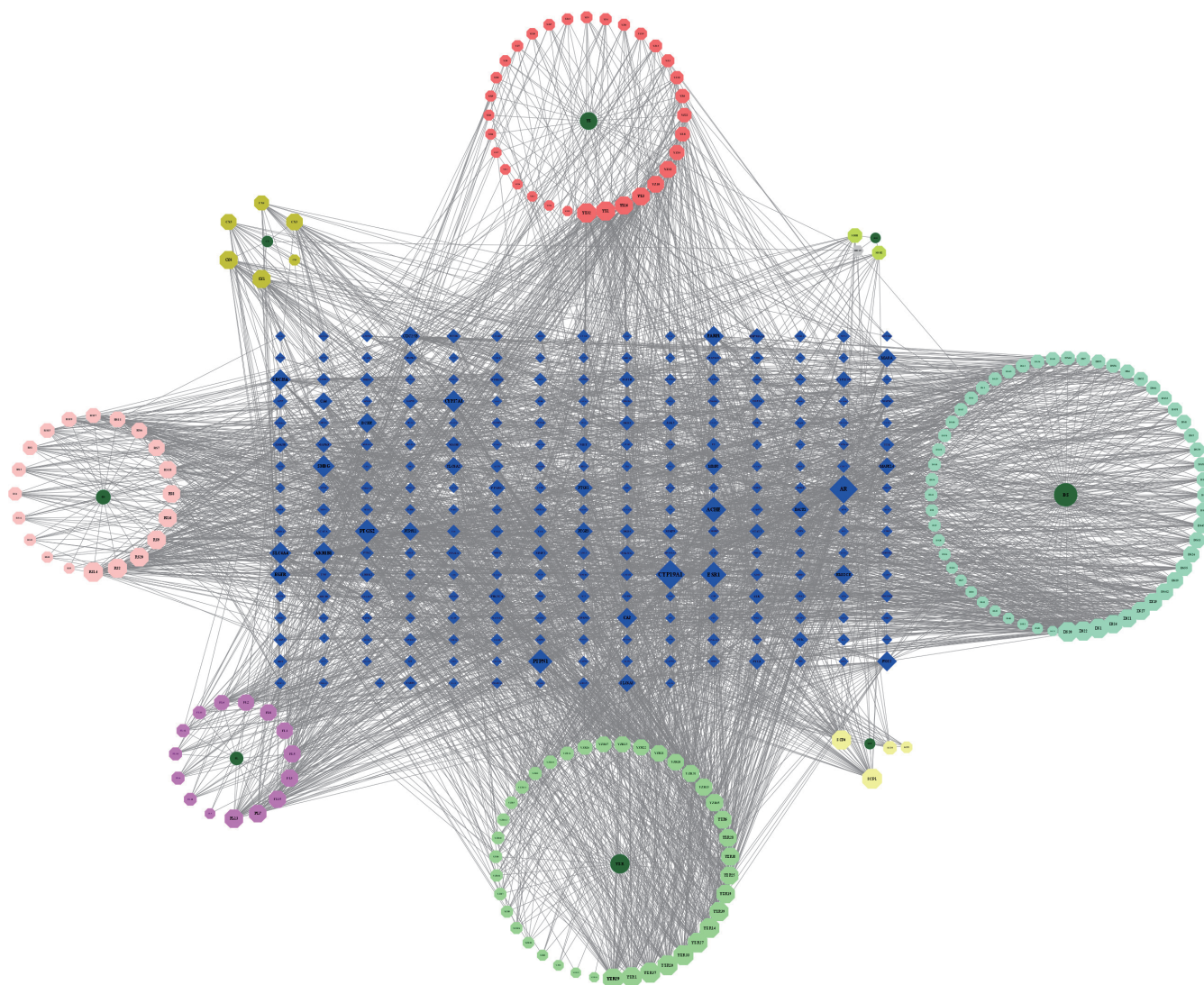


图2 “中药-活性成分-靶点”网络

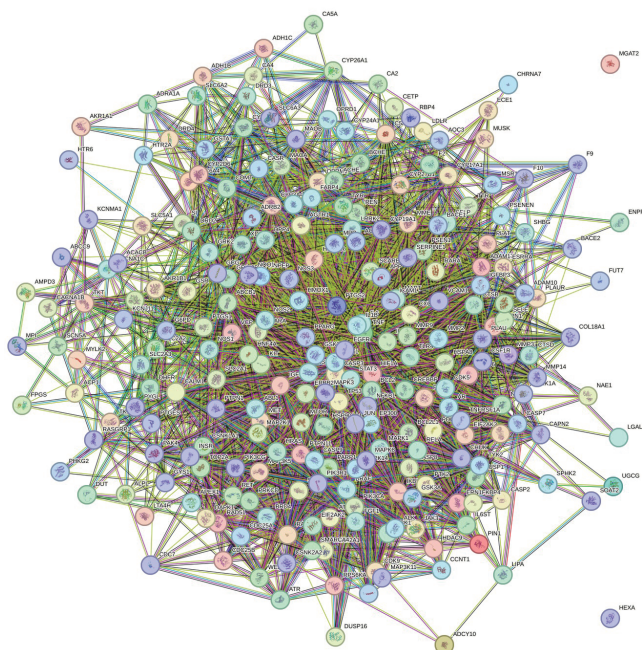
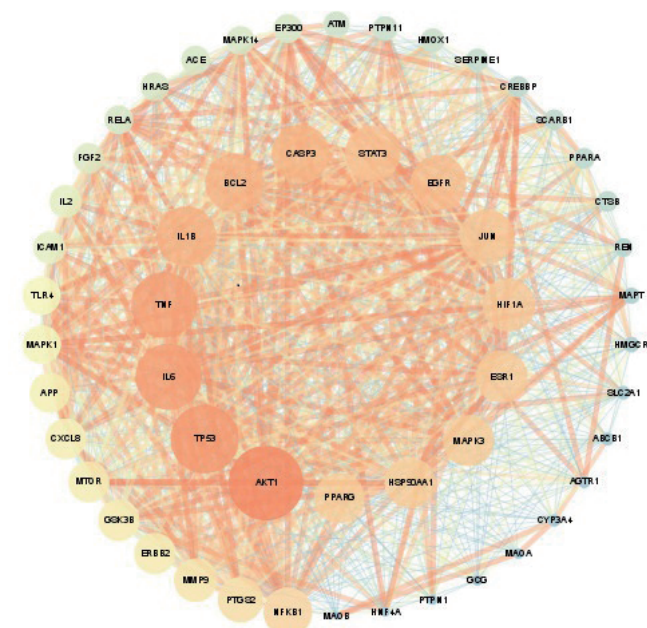
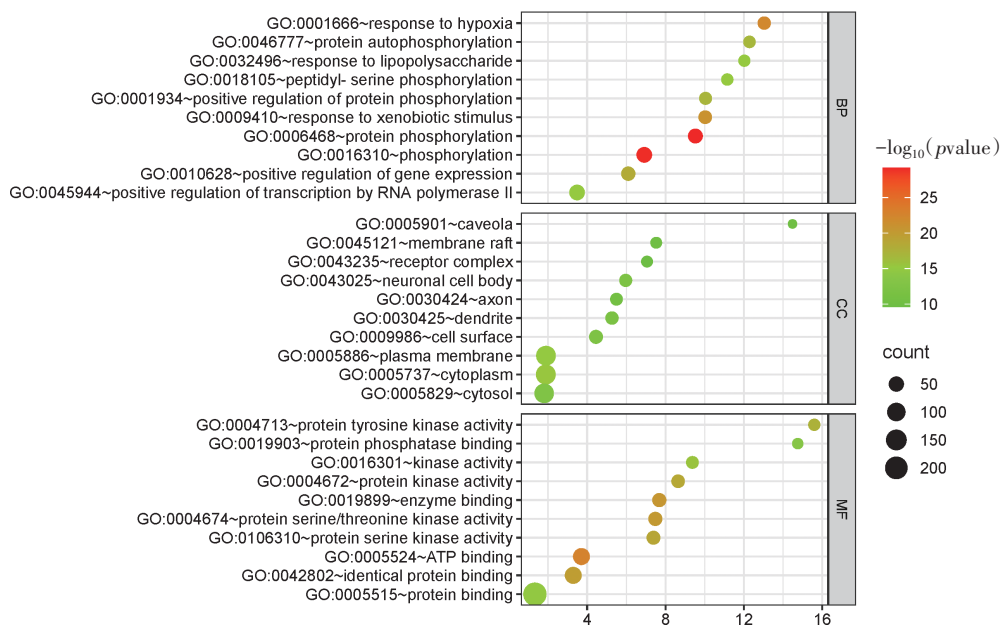


图3 八宝益智方治疗AD的PPI网络



注：度值越大节点越大，颜色越深。

图4 八宝益智方治疗AD的PPI网络Cytoscape可视化



注：气泡代表BP、CC、MF在横坐标轴的富集，纵轴表示基于P值的富集程度，横轴表示富集的基因数。

图5 GO功能富集气泡图

合活性的。而在结合能 < -5 kcal/mol时，则表明形成的复合物具备比较好的结合活性。结果表明，八宝益智方中有效成分可以自发地与 AKT1、TP53、IL6、TNF、IL1 β 结合，对接分数均 < -5 kcal/mol，类似于等效的结晶配体，选择亲和力较好的4对构像，在 Pymol2.6 中进行可视化处理，如图7所示。

3 讨论

《黄帝内经》云“任物者谓之心，心之所忆谓之意，意之所存谓之志。因志而存变谓之思，因思而远慕谓之虑，因虑而处物谓之智”，AD 在中医学中属呆病、痴呆范畴，病机为髓海不足、神机失司，病位在脑^[8]。《灵枢·海论》有云：“髓海充盈，则轻

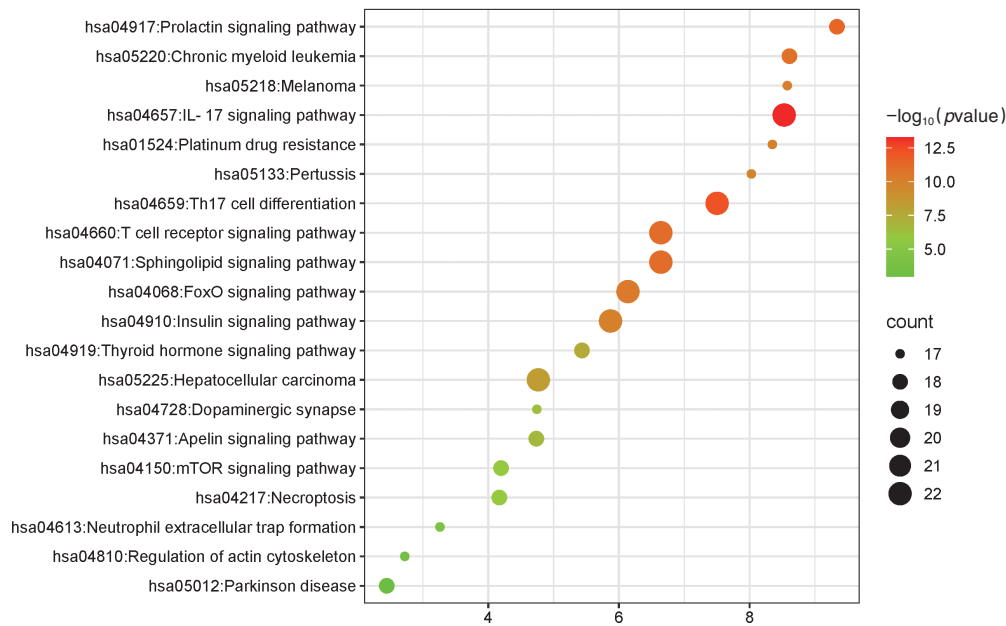


图6 KEGG富集气泡图

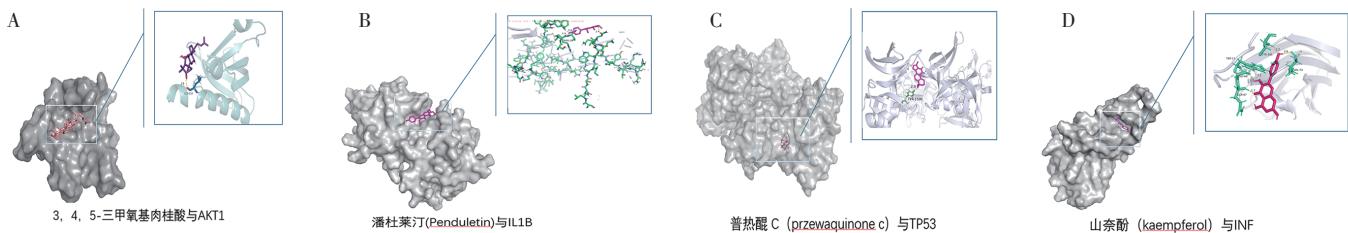


图7 活性成分与靶点分子对接模式图

劲多力；髓海不足，则脑转耳鸣。”脑者，元神之府，主三才之智，藏往知来；统五神之动，觉明行健。喜怒忧思恐皆源于脑。元神赖髓海滋养，肾精者，髓海之源泉。脾土为气血之母，意之所存。肾水乃精魄之根，志之所系。肾衰则精微不继。中药补肾可以生精化髓养神，不仅改善AD患者记忆，还可以治疗不寐、少气多汗、食少便溏、夜尿频多等躯体症状。在疾病初起，单一疗法即可奏效，使症状缓解。至病势深，需诸法并施，在固本培元之补肾法基础上，辅以化痰祛瘀，泻火健脾，诸法相得益彰，共奏补肾固元之功，使机体重归平衡。八宝益智方中人参、熟地黄、石菖蒲、远志、茯苓、益智仁、川芎、丹参，共奏益精填髓、安神开窍之效。八宝益智方是在开心散的基础上进行加减化裁，GUO S R等^[9-10]在动物、细胞水平上剖析了开心散通过减少神经递质丢失，引起PI3K/Akt表达增强，从而进一步抑制Tau的过度磷酸化及细胞凋亡，改善认

知功能障碍；王雅洁等^[11]在细胞水平上验证开心散通过上调Akt/mTOR活性，抑制Aβ₂₅₋₃₅诱导的自噬状态，发挥神经细胞保护作用。

AD的病理特点主要是Aβ沉积和Tau蛋白磷酸化^[12-13]。本研究中PPI网络结果显示，八宝益智方主要作用AD的基因靶点为：AKT1、TP53、IL6、TNF、IL1β、BCL2、CASP3、STAT3、EGFR、JUN。有关研究发现，人参皂苷Rb1具有明显的神经保护效果，可能直接刺激神经细胞的活跃性或通过调整Tau蛋白上游作用因子的活性治疗AD^[14]。山奈酚(KPF)可以增强AD大鼠的学习记忆能力，促进海马组织中极性蛋白Par3、Par6和aPKC表达^[15]。丹参素通过激活N2aAPP695细胞中的PI3K/AKT信号通路，能够降低淀粉样前体蛋白β裂解酶1的表达，从而抑制淀粉样β肽(Aβ)的生成^[16]；JUN是一个重要的转录因子，研究表明c-Jun氨基末端激酶(JNK)会使Tau蛋白磷酸化^[17]。20(S)-人参皂苷Rh1、20(R)-人参皂苷Rh1、

3, 6'-二芥子酰基蔗糖和细叶远志皂苷可能是人参与远志防治AD的潜在活性成分,可能通过调节APH1B、NCSTN、PSEN1、PSEN2、PSENEN等57个生物分子的表达治疗AD^[18]。茯苓的有效成分茯苓酸,可通过对Nrf2/SLC7A11/GPX4信号通路的激活进而抑制铁死亡,改善认知功能^[19]。GO功能和KEGG富集分析结果显示,八宝益智方治疗AD主要通过调节炎症反应、氧化应激损伤、细胞的分化增殖、细胞凋亡、细胞自噬、新陈代谢、糖酵解、免疫调节等机制来实现。分子对接结果进一步验证,八宝益智方的主要活性成分与AD疾病靶点之间具有良好的结合性。

综上,八宝益智方的主要成分通过作用于AKT1、TP53、IL6、TNF、IL1 β 等靶点,多途径改善AD,为临床应用中药复方改善AD提供科学依据和研究思路。

[参考文献]

- [1] HAO J, GUO Y, GUO K, et al. Peripheral Inflammatory Biomarkers of Alzheimer's Disease[J]. J Alzheimers Dis, 2022, 88(2): 389-398.
- [2] ZHANG X W, ZHU X X, TANG D S, et al. Targeting autophagy in Alzheimer's disease: Animal models and mechanisms[J]. Zool Res, 2023, 44(6): 1132-1145.
- [3] DA M S, LOUVEAU A, VACCARI A, et al. Functional aspects of meningeal lymphatics in ageing and Alzheimer's disease[J]. Nature, 2018, 560(7717): 185-191.
- [4] 陈益敏, 张婧凡, 龙清华, 等. 固本健脑法抑制RhoA/ROCK信号通路保护AD海马神经元突触的作用研究[J]. 中药材, 2025, 48(2): 449-455.
- [5] 杨雅丽, 闵冬雨, 刘勇明, 等. 基于WDFY1/TLR4/NF- κ B信号通路探讨开心散对APP/PS1小鼠神经炎症的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2025, 32(5): 90-97.
- [6] 刘美真, 周蓉婧, 陈慧丽, 等. 补肾祛痰化瘀健脑法在治疗阿尔茨海默病中作用及对患者智力状态及生活能力的影响[J/OL]. 中华中医药学刊, 1-8[2025-09-12]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1546.R.20250221.1657.031>.
- [7] AI D, YE J, WEI S, et al. Comparison of 3 Paclitaxel-Based Chemoradiotherapy Regimens for Patients With Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Cancer: A Randomized Clinical Trial[J]. JAMA Netw Open, 2022, 5(2): e220120.
- [8] 刘欣, 张若冰, 李陈雪, 等. 中医药治疗阿尔茨海默病的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(5): 1146-1154.
- [9] GUO S R, WANG J H, XU H R, et al. Classic Prescription, Kai-Xin-San, Ameliorates Alzheimer's Disease as an Effective Multitarget Treatment: From Neurotransmitter to Protein Signaling Pathway[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 9096409.
- [10] GUO S R, WANG J H, WANG Y R, et al. Study on the Multitarget Synergistic Effects of Kai-Xin-San against Alzheimer's Disease Based on Systems Biology[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 1707218.
- [11] 王雅洁, 杨建征. 基于网络药理学和分子对接技术探讨姜黄素治疗宫颈癌的作用机制和关键靶点[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(21): 5175-5180.
- [12] ZHAO N, SUN C, ZHENG M, et al. Amentoflavone suppresses amyloid β 1-42 neurotoxicity in Alzheimer's disease through the inhibition of pyroptosis[J]. Life Sci, 2019, 239: 117043.
- [13] CHU H, ZHANG A, HAN Y, et al. Metabolomics approach to explore the effects of Kai-Xin-San on Alzheimer's disease using UPLC/ESI-Q-TOF mass spectrometry[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2016, 1015-1016: 50-61.
- [14] 李国栋, 袁保梅, 鄢文海, 等. 人参皂苷Rb1对内源性A β 所致小鼠神经细胞Tau蛋白过磷酸化的干预作用[J]. 山东医药, 2009, 49(3): 26-28.
- [15] 成云芳, 孙邈, 戴轶伟, 等. 山奈酚对阿尔茨海默病大鼠学习记忆功能及海马组织中极性蛋白Par3、Par6和aPKC表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(18): 4480-4484.
- [16] 康心攀. 开心散加味新方有效成分对N2a/APP695细胞A β 产生的影响及相关机制研究[D]. 厦门: 厦门大学, 2018.
- [17] GOEDERT M, HASEGAWA M, JAKES R, et al. Phosphorylation of microtubule-associated protein tau by stress-activated protein kinases[J]. FEBS Lett, 1997, 409(1): 57-62.
- [18] 李珩玉, 赵宏伟, 王加锋, 等. 七福饮中人参和制远志防治阿尔茨海默病的活性成分发现[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2023, 37(S1): 61.
- [19] 樊赟, 窦润鹏, 胡久略, 等. 茯苓酸通过Nrf2/SLC7A11/GPX4信号通路调控铁死亡改善阿尔茨海默病大鼠认知障碍的研究[J]. 中国全科医学, 2024, 27(2): 177-183.

[责任编辑: 郑锋玲, 蒋维超(英文)]