

基于网络药理学和分子对接技术分析黄连解毒汤 异病同治阿尔茨海默病和癫痫的作用机制

黄千芊¹, 黎咏麟¹, 陈海生², 高敏²

1. 广州中医药大学第五临床医学院, 广东 广州 510095; 2. 广东省第二中医院脑病科, 广东 广州 510095

[摘要] 目的: 采用网络药理学与分子对接技术分析黄连解毒汤治疗阿尔茨海默病(AD)与癫痫(EP)的作用机制。方法: 利用TCMSP、BATMAN、ETCM、HERB、SYMMAP及TCMID等数据库预测黄连解毒汤活性成分及对应靶点; 从GeneCards、CTD、OpenTargets获取AD与EP相关靶点; 通过STRING与Cytoscape筛选交集靶点并进行可视化分析。利用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, 构建“活性成分-交集靶点-通路”网络; 运用AutoDock Tools进行分子对接验证。结果: 共筛选出黄连解毒汤中活性成分132个, 对应靶点1439个, AD、EP疾病相关靶点229个, 药物疾病交集靶点152个。筛选出主要活性成分为槲皮素、黄连素、汉黄芩素、黄芩素和黄芩苷等。核心靶点为肿瘤蛋白P53(TP53)、JUN、蛋白激酶B1(AKT1)、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子(TNF)等。GO功能富集分析筛选出2231个生物过程, 85个细胞组成, 147个分子功能; KEGG筛选出192条通路, 主要涉及TNF、脂质与动脉粥样硬化及糖尿病并发症中的晚期糖基化终末产物-受体(AGE-RAGE)等信号通路; 分子对接结果显示主要活性成分与核心靶点分子对接结合能均低于-5.0 kcal/mol, 具有较好的结合亲和力。结论: 黄连解毒汤可通过槲皮素、黄连素、汉黄芩素、黄芩素和黄芩苷等成分, 作用于TP53、JUN、AKT1、IL-6和TNF等靶点, 调控AGE-RAGE、TNF、脂质与动脉粥样硬化等通路, 发挥异病同治AD与EP的作用。

[关键词] 黄连解毒汤; 异病同治; 阿尔茨海默病; 癫痫; 网络药理学; 分子对接

[中图分类号] R285 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415(2026)09-0157-11

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2026.09.024

Analysis on Mechanism of Treating Different Diseases with the Same Therapy via Huanglian Jiedu Decoction for Alzheimer's Disease and Epilepsy Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology

HUANG Qianqian¹, LI Yonglin¹, CHEN Haisheng², GAO Min²

1. The Fifth Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong 510095, China; 2. Department of Encephalology, Guangdong Second Traditional Chinese Medicine Hospital, Guangzhou Guangdong 510095, China

Abstract: **Objective:** To analyze the mechanism of Huanglian Jiedu Decoction in treating Alzheimer's disease (AD) and Epilepsy (EP) using network pharmacology and molecular docking technology. **Methods:** Active ingredients and corresponding targets of Huanglian Jiedu Decoction were predicted from TCMSP, BATMAN, ETCM, HERB, SYMMAP, and TCMID; disease targets for AD and EP were retrieved from GeneCards, CTD, and OpenTargets; overlapping targets were screened via STRING and Cytoscape and received visual analysis. GO and KEGG enrichment analyses were performed using R Language to construct "active ingredient-overlapping target-

[收稿日期] 2025-07-30

[修回日期] 2026-04-20

[基金项目] 广东省中医药局科研项目(20242006)

[作者简介] 黄千芊(2000-), 女, 在读硕士研究生。

[通信作者] 高敏(1968-), 女, 主任医师。

pathway" network; molecular docking was verified using AutoDock Tools. **Results:** A total of 132 active ingredients, 1 439 drug targets, 229 disease targets related to AD and EP, and 152 overlapping targets were identified. Network pharmacology screening revealed five primary active ingredients: quercetin, berberine, wogonin, baicalein, and baicalin. Core targets were TP53, JUN, AKT1, IL-6, and TNF, etc. GO function enrichment analysis revealed 2 231 BP, 85 CC and 147 MF terms; KEGG identified 192 pathways, including TNF, lipids and advanced glycation end products and their receptors (AGE-RAGE) in atherosclerosis and diabetic complications; the results of molecular docking showed that the binding energy of the main active ingredients and the core target molecules was lower than -5.0 kcal/mol, indicating strong binding affinity. **Conclusion:** Through quercetin, berberine, wogonin, baicalein, and baicalin, Huanglian Jiedu Decoction can act on targets such as TP53, JUN, AKT1, IL-6, and TNF, regulate the pathways of AGE-RAGE, TNF, and lipid and atherosclerosis in diabetic complications, so as to play the role of treating AD and EP with the same therapy.

Keywords: Huanglian Jiedu Decoction; Treating different diseases with the same therapy; Alzheimer's disease; Epilepsy; Network pharmacology; Molecular docking

阿尔茨海默病(AD)是一种进行性神经退行性疾病^[1],主要表现为认知障碍与记忆丧失,病理特征包括 β 淀粉样蛋白(A β)异常沉积和微管相关蛋白(Tau)过度磷酸化导致的神经纤维缠结(NFTs)。癫痫(EP)是一种慢性中枢神经系统功能紊乱疾病,病理本质为神经元网络兴奋-抑制平衡的失调,发病机制涉及离子通道与神经递质受体信号转导失调、炎症反应、氧化还原稳态失衡、血脑屏障损伤及突触重塑等,并与Tau蛋白过度磷酸化密切相关^[2-3]。从现代医学角度看,AD与EP的发病机制均与神经元凋亡、神经炎症、电活动失调、氧化应激、Tau蛋白过度磷酸化及异常扩散等有关^[4-5]。此外,EP是AD常见并发症,并可加速AD患者的认知功能下降^[4]。

异病同治指对病因病机相同的不同疾病采用相同治法。AD和EP分属中医学“痴呆”“痫病”范畴,病位均在脑,共同病机为脑络受损、清窍失养、神机失用,均与火(热)、痰、瘀、毒等病理因素相关。二者共同发病机制与“毒损脑络”理论相契合:“毒”为脏腑气血失调所产生的病理产物,久损脑络,致清窍受蒙、神机失用^[6]。火热痰瘀蕴结化毒、侵犯脑络者,应治以清热解毒法。黄连解毒汤出自《肘后备急方》,主治实热火毒证,方中黄连、黄芩、黄柏、栀子四药合用,苦寒直折,可攻髓海脑窍之痰瘀热毒,邪去毒解则诸症可愈。现代研究表明黄连解毒汤具有抗炎、抗氧化、调节肠道菌群及

糖脂代谢等作用,可用于治疗神经系统疾病、心血管疾病、内分泌疾病及外科感染等^[7]。临床研究显示,黄连解毒汤可调节肠道微生态、降低炎症因子水平、恢复脑肠轴功能,对提升AD患者认知能力、生活能力和生活质量有积极作用^[8-10]。在EP的治疗中,黄连解毒汤联合定痫丸可有效控制EP发作,减轻EP严重程度^[11],并有改善躁狂、亢奋、失眠等精神症状的作用^[12]。本研究采用网络药理学与分子对接技术,基于AD与EP共同病理机制以及异病同治与毒损脑络理论,分析黄连解毒汤治疗AD和EP的主要活性成分与潜在靶点,为后续研究与临床应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 黄连解毒汤活性成分与作用靶点筛选 通过TCMSP、BATMAN、ETCM、HERB、SYMMAP以及TCMID数据库,以口服生物利用度 $\geq 30\%$ 和类药性 ≥ 0.18 为条件筛选黄连解毒汤(包含黄连、黄芩、黄柏、栀子)的有效活性成分,并利用Uniprot数据库对靶点基因名称进行统一规范与去重,最终集成该复方的活性成分及对应作用靶点。

1.2 AD、EP靶点筛选及交集靶点获取 从GeneCards、CTD和OpenTargets数据库,以“Alzheimer's disease”和“Epilepsy”为关键词检索疾病相关靶点。AD相关靶点基于GeneCards(Score ≥ 50)、OpenTargets(Score ≥ 0.3)和CTD(Score ≥ 40)筛选;EP相关靶点则基于

GeneCards (Score ≥ 40)、OpenTargets (Score ≥ 0.3)和CTD (Score ≥ 30)筛选。经基因名称标准化、去重及取交集后,获得疾病潜在靶点。将该靶点集与1.1所得活性成分靶点取交集,获得成分-疾病共有靶点。

1.3 “药物-成分-靶点-疾病”网络构建 将交集靶点导入Cytoscape 3.9.1,构建“药物-成分-靶点-疾病”网络,节点表示成分与靶点,边表示成分-靶点相互作用,并利用Network Analyzer插件分析网络拓扑属性,计算节点连接度值(Degree)。

1.4 蛋白质相互作用(PPI)网络构建 将AD与EP的潜在靶点集导入STRING数据库,物种设为“Human sapiens”,置信度 ≥ 0.9 提取高质量互作,剔除孤立靶点,导出TSV数据及PNG图谱。采用Cytoscape 3.9.1分析网络拓扑特征,按Degree降序筛选核心靶点。

1.5 基因本体(GO)功能和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析 采用R clusterProfiler 4.6.2对交集靶点进行GO与KEGG富集分析。GO以 $P < 0.01$ 筛选,并选取生物过程(BP)、分子功能(MF)、细胞组分(CC)的前15项条目进行可视化分析;KEGG以 $P < 0.05$ 筛选,并取前30条通路进行可视化分析。

1.6 “药物成分-靶点-通路-疾病”网络构建 筛选核心通路及其关键靶点与活性成分,构建“药物-成分-靶点-通路-疾病”网络,揭示活性成分、靶点与通路间的关联,从而阐明黄连解毒汤治疗AD与EP的潜在机制。

1.7 分子对接验证 从PubChem及Protein Data Bank获取主要活性成分与核心靶点蛋白的3D结构,使用PyMOL 2.6.2对核心靶点蛋白进行去溶剂等预处理,通过AutoDock Tools 1.5.7加氢、计算电荷,并将分子保存为pdbqt格式。最后利用AutoDock Vina 1.1.2完成分子对接并将结果进行可视化处理。

2 结果

2.1 黄连解毒汤活性成分与作用靶点 黄连、黄芩、黄柏、栀子分别筛选出36、64、39、40种活性成分,去重后共获得132种。进一步收集成分相关靶点并去重,共获得1439个候选靶点。

2.2 AD、EP相关靶点及交集靶点 经基因标准化注释与去重,获得AD与EP共病高置信度靶点223个。将该靶点集与黄连解毒汤1439个成分靶点取交集,

最终确定152个核心靶点,见图1。

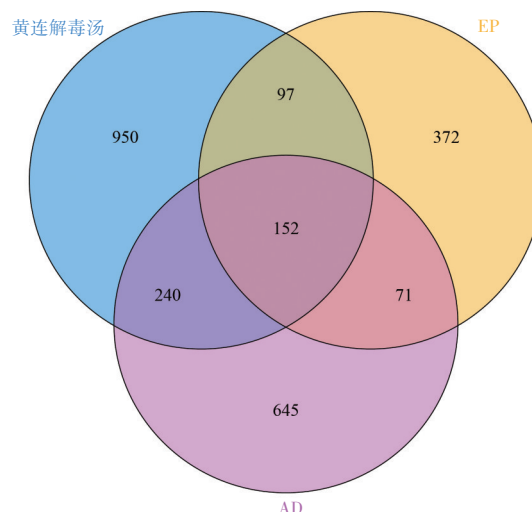


图1 黄连解毒汤治疗阿尔茨海默病(AD)、癫痫(EP)潜在靶点的韦恩图

2.3 “药物-成分-靶点-疾病”网络 见图2。网络包含278个节点和2522条边,边表示成分-靶点相互作用,其中121种(11种成分因其作用靶点未落在疾病相关靶点集中而被排除)活性成分作用于152个靶点。利用Network Analyzer插件计算网络拓扑参数,按Degree值选取排名前20的活性成分为槲皮素、黄连素、汉黄芩素、黄芩素和黄芩苷等,见图3、图4, Degree值排名前5位主要活性成分见表1。

2.4 PPI网络 见图5、图6。PPI网络图去除孤立节点后,包含138个节点和527条显著相互作用边。利用Network Analyzer插件进行拓扑分析,节点大小与颜色梯度反映Degree分布。按Degree值筛选前30个核心靶点见表2,其中肿瘤蛋白P53(TP53)、JUN、蛋白激酶B1(AKT1)、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子(TNF)等靶点连接度较高,可能是黄连解毒汤治疗AD与EP的核心靶点。

2.5 GO功能和KEGG通路富集分析 GO富集分析筛选出2231项BP条目、147项MF条目、85项CC条目,将各项前15个条目制作条形图见图7。BP主要涉及氧化应激、化学应激、脂多糖应答、氧化活性因子应答(ROS)以及凋亡信号通路调控等;CC主要包含离子型谷氨酸受体复合体、神经递质受体复合体、质膜小窝等;MF主要包括谷氨酸门控钙离子通道活性和离子型谷氨酸受体活性。KEGG通路富集得到192条信号通路,筛选前30个通路制作气泡图见

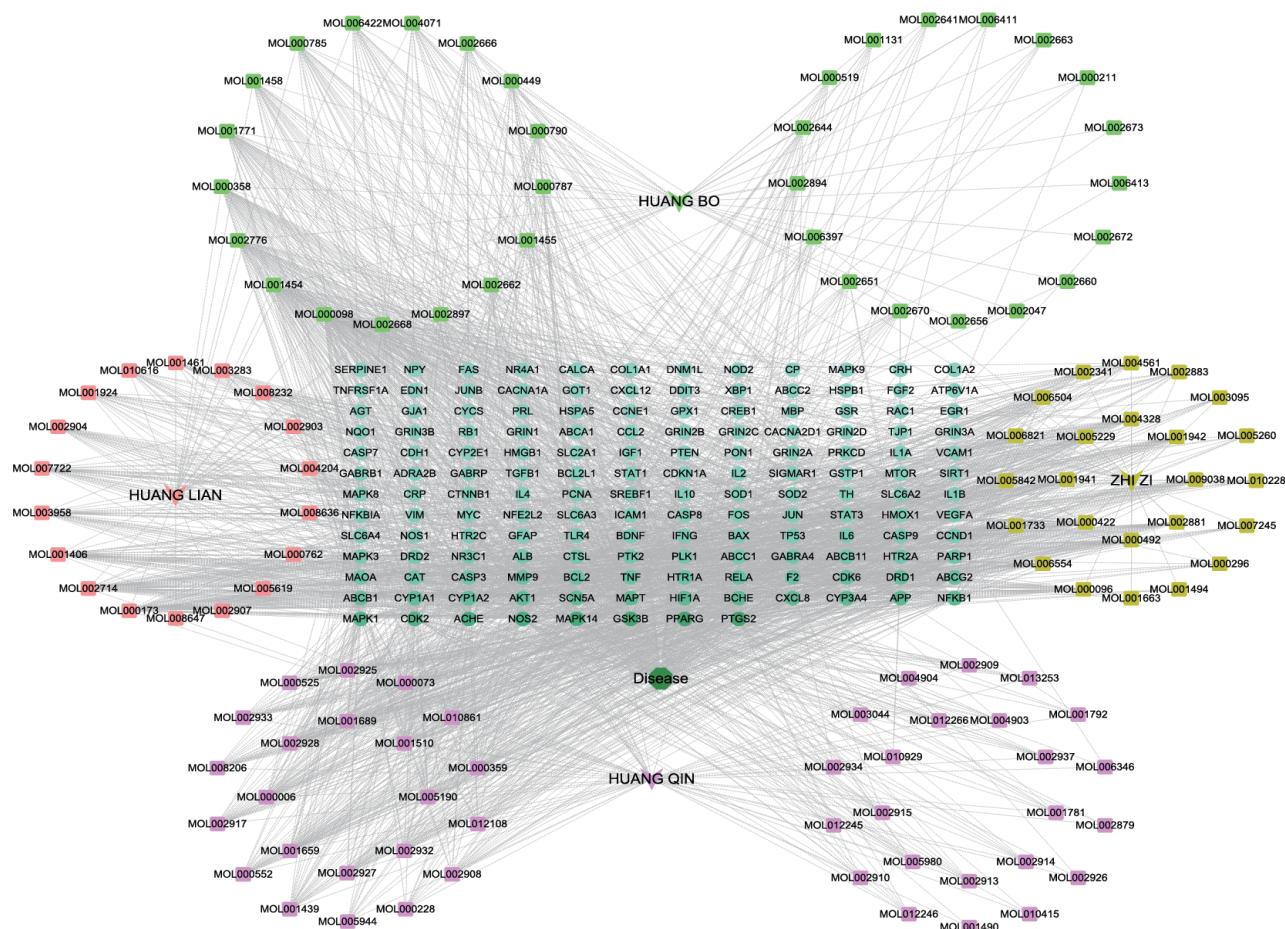


图2 黄连解毒汤治疗阿尔茨海默病(AD)、癫痫(EP)的“药物-成分-靶点-疾病”网络图

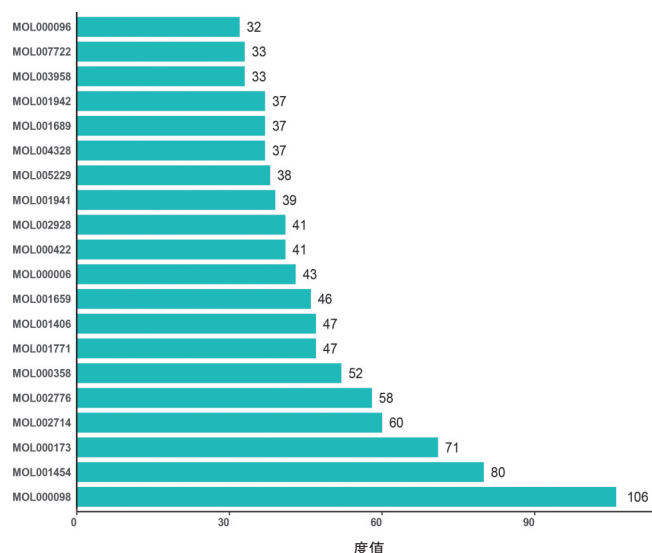


图3 黄连解毒汤治疗阿尔茨海默病(AD)、癫痫(EP)度值前20的活性成分连接度排序条形图

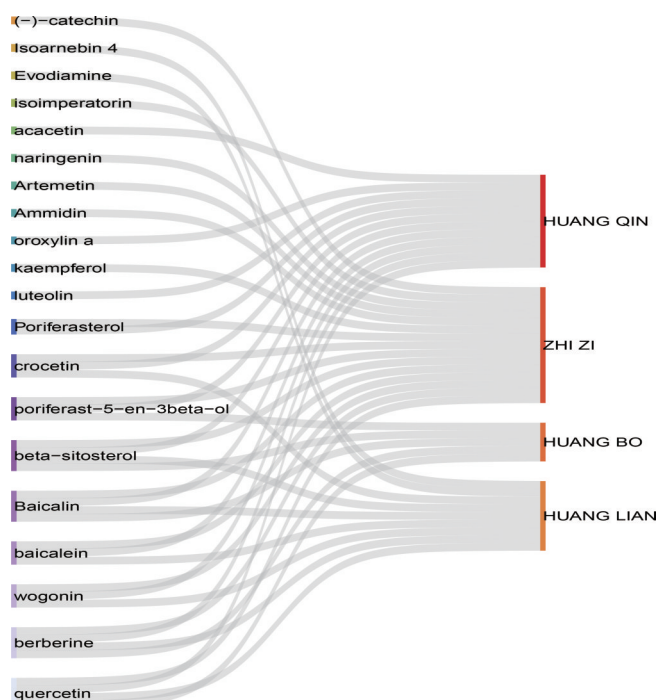


图4 黄连解毒汤治疗阿尔茨海默病(AD)、癫痫(EP)度值前20的活性成分-药物来源桑基图

表1 黄连解毒汤主要活性成分表

编号	活性成分	口服生物利用度(%)	类药性	来源中药
MOL000098	quercetin	46.43	0.28	黄连、黄芩、黄柏、栀子
MOL001454	berberine	36.86	0.78	黄连、黄芩、黄柏、栀子
MOL000173	wogonin	30.68	0.23	黄连、黄芩、栀子
MOL002714	baicalein	33.52	0.21	黄连、黄芩、栀子
MOL002776	Baicalin	40.12	0.75	黄连、黄芩、黄柏、栀子

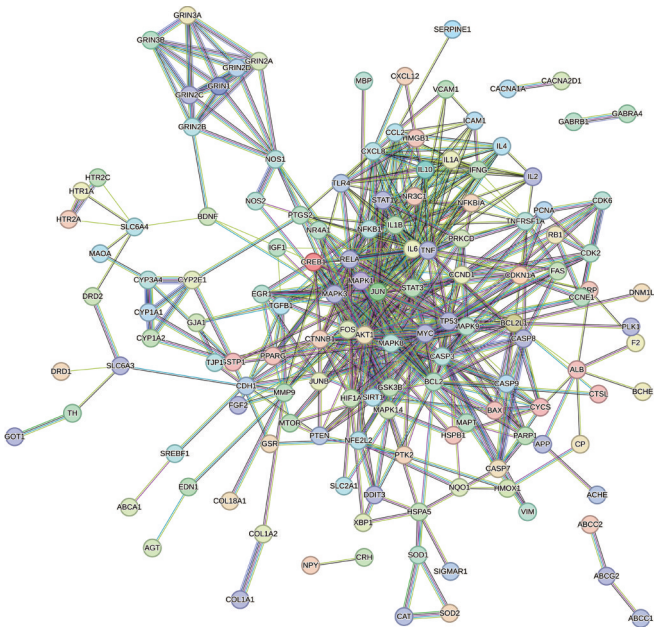


图5 黄连解毒汤治疗阿尔茨海默病(AD)、
癫痫(EP)的STRING互动图

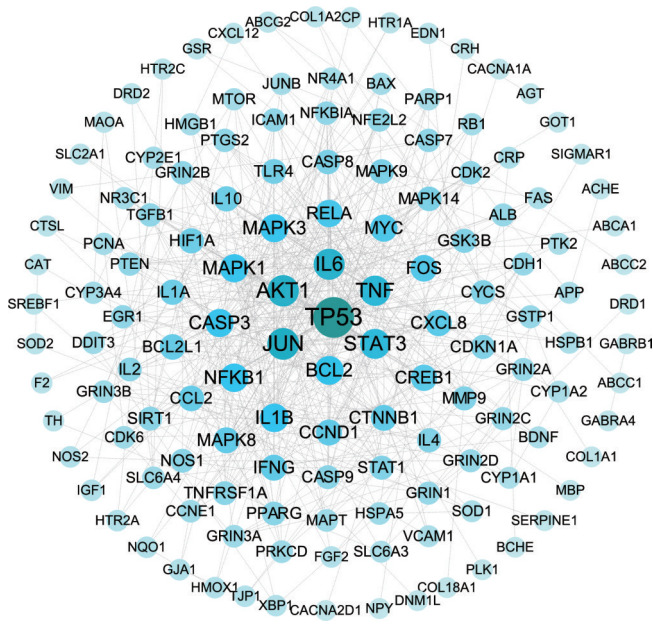


图6 黄连解毒汤治疗阿尔茨海默病(AD)、
癫痫(EP)的蛋白互作网络图

表2 黄连解毒汤治疗阿尔茨海默病(AD)、癫痫(EP)蛋白互作网络度值前30位的靶点拓扑分析表

靶点	介度中心性	接近中心性	度值	靶点	介度中心性	接近中心性	度值
TP53	0.168 3	0.475 8	43	CREB1	0.039 2	0.439 9	16
JUN	0.097 1	0.465 5	31	CXCL8	0.012 5	0.369 9	16
AKT1	0.155 2	0.481 2	30	MAPK8	0.027 2	0.412 9	15
IL-6	0.104 7	0.435 4	29	CTNNB1	0.026 3	0.414 2	15
TNF	0.079 8	0.439 9	27	CCND1	0.016 4	0.398 8	15
STAT3	0.043 2	0.446 0	26	IFNG	0.001 9	0.358 5	15
BCL2	0.071 3	0.432 4	23	BCL2L1	0.028 1	0.402 5	14
NFKB1	0.023 7	0.405 1	22	CCL2	0.017 7	0.363 6	14
IL-1 β	0.022 6	0.397 5	22	HIF1 α	0.016 9	0.401 3	13
MAPK3	0.090 2	0.462 1	21	IL-1 α	0.001 6	0.364 7	13
CASP3	0.081 0	0.452 3	21	IL-10	0.001 4	0.352 6	13
MAPK1	0.056 2	0.452 3	21	TLR4	0.004 4	0.352 6	12
RELA	0.017 1	0.415 6	19	CASP8	0.012 0	0.389 1	11
MYC	0.013 9	0.414 2	18	MAPK14	0.005 9	0.387 9	11
FOS	0.009 4	0.391 4	17	MAPK9	0.003 0	0.365 7	11

图8, 并制作 cnet 图见图9, 反映通路交集靶点对应关系。绘制关键靶点-通路桑基气泡图见图10, 呈现关键靶点与主要通路的对应关系。主要富集于糖

尿病并发症中的晚期糖基化终产物-受体(AGE-RAGE)、TNF 和脂质与动脉粥样硬化等信号通路。

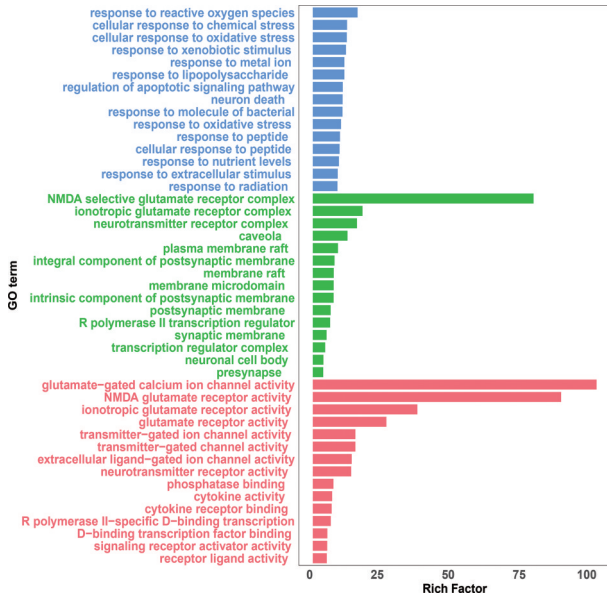


图7 黄连解毒汤治疗阿尔茨海默病(AD)、癫痫(EP)的GO富集分析条形图

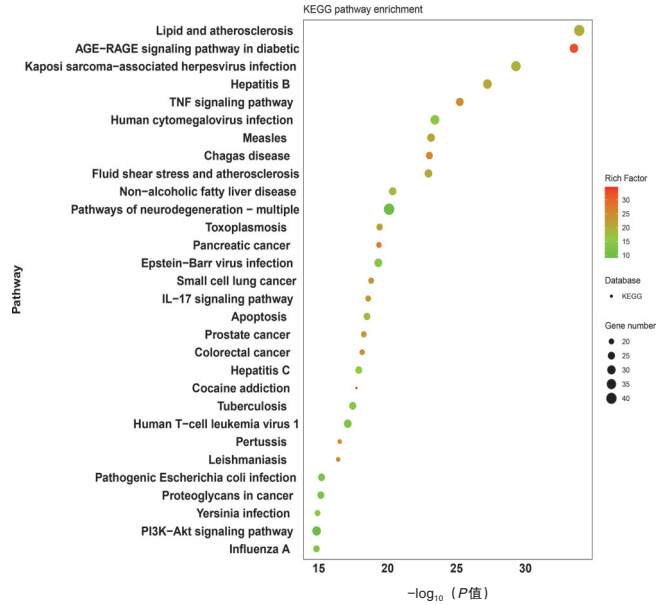


图8 黄连解毒汤治疗阿尔茨海默病(AD)、癫痫(EP)的KEGG富集分析气泡图

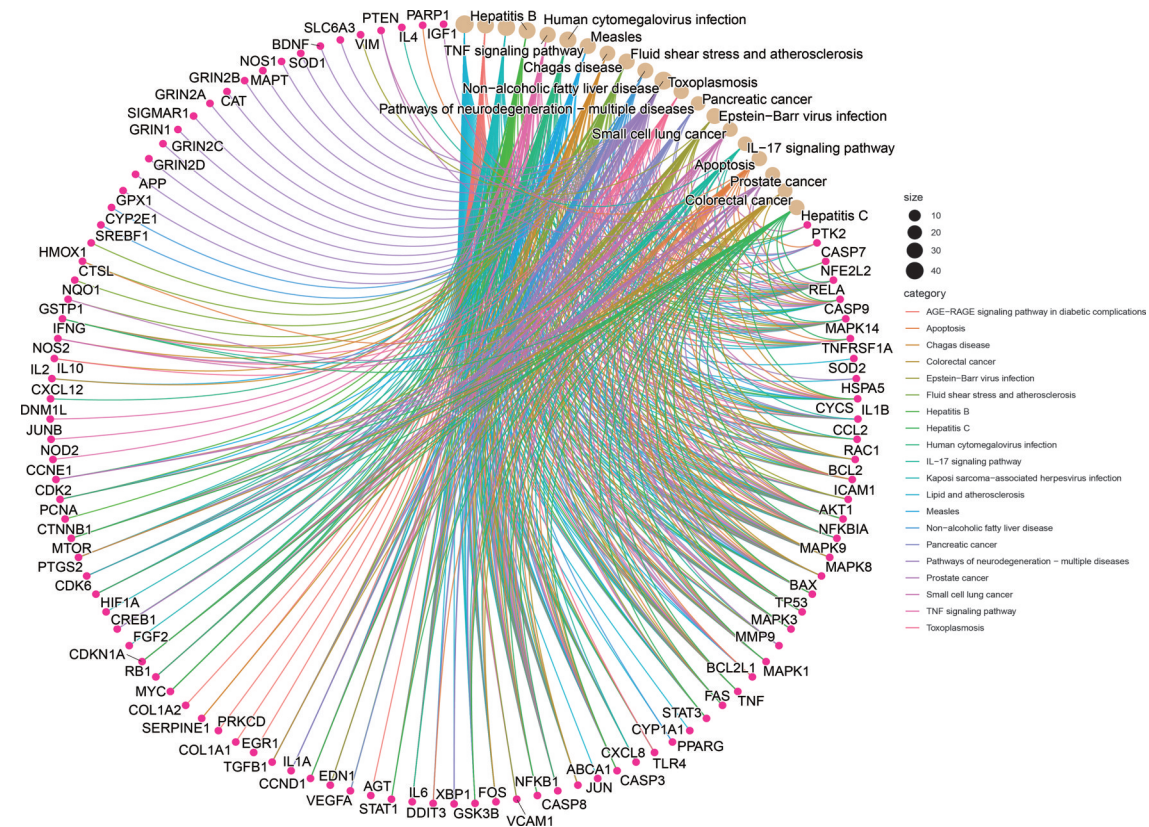


图9 黄连解毒汤治疗阿尔茨海默病(AD)、癫痫(EP)的KEGG富集分析cnet图

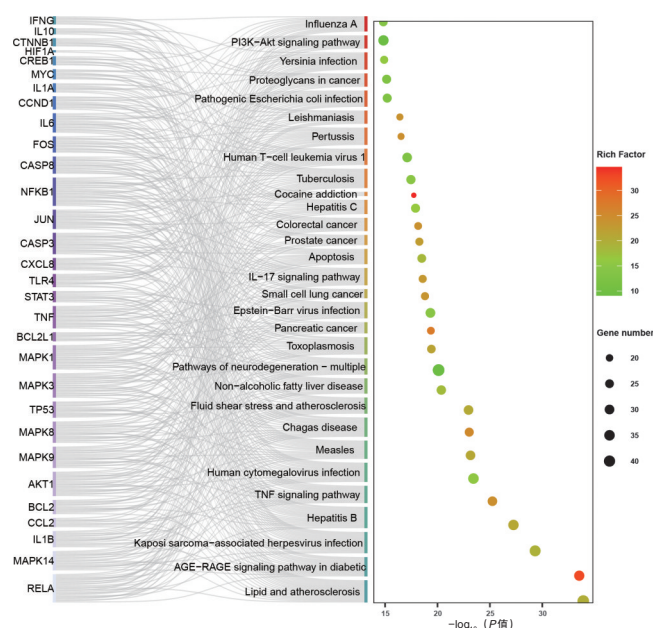


图10 黄连解毒汤治疗阿尔茨海默病(AD)、癫痫(EP)度值前30位的关键靶点-通路桑基气泡图

2.6 “药物-成分-靶点-通路-疾病”网络 整合关键信号通路、核心靶点及主要活性成分间的互作关系,构建“药物-成分-靶点-通路-疾病”网络见图11。该网络包含308个节点与3223条边,涵盖121个成分、152个靶点、30条通路及相关疾病实体。成分与靶点间存在广泛交互作用,共同枢纽靶点整合多条通路,体现出黄连解毒汤通过“多组分协同-多靶点调控-多通路整合”治疗AD与EP的作用机制。

2.7 分子对接 见表3。主要活性成分槲皮素、黄连素、汉黄芩素、黄芩素和黄芩苷与PPI网络中中度值前5的核心靶点TP53、JUN、AKT1、IL-6、TNF的分子对接结合能均低于-5.0 kcal/mol,表明各配体与靶点结合良好。其中黄芩苷与AKT1的结合能最低,结合活性最强。AKT1、TP53和TNF的平均结合能低于其他靶点。部分分子对接构象见图12。

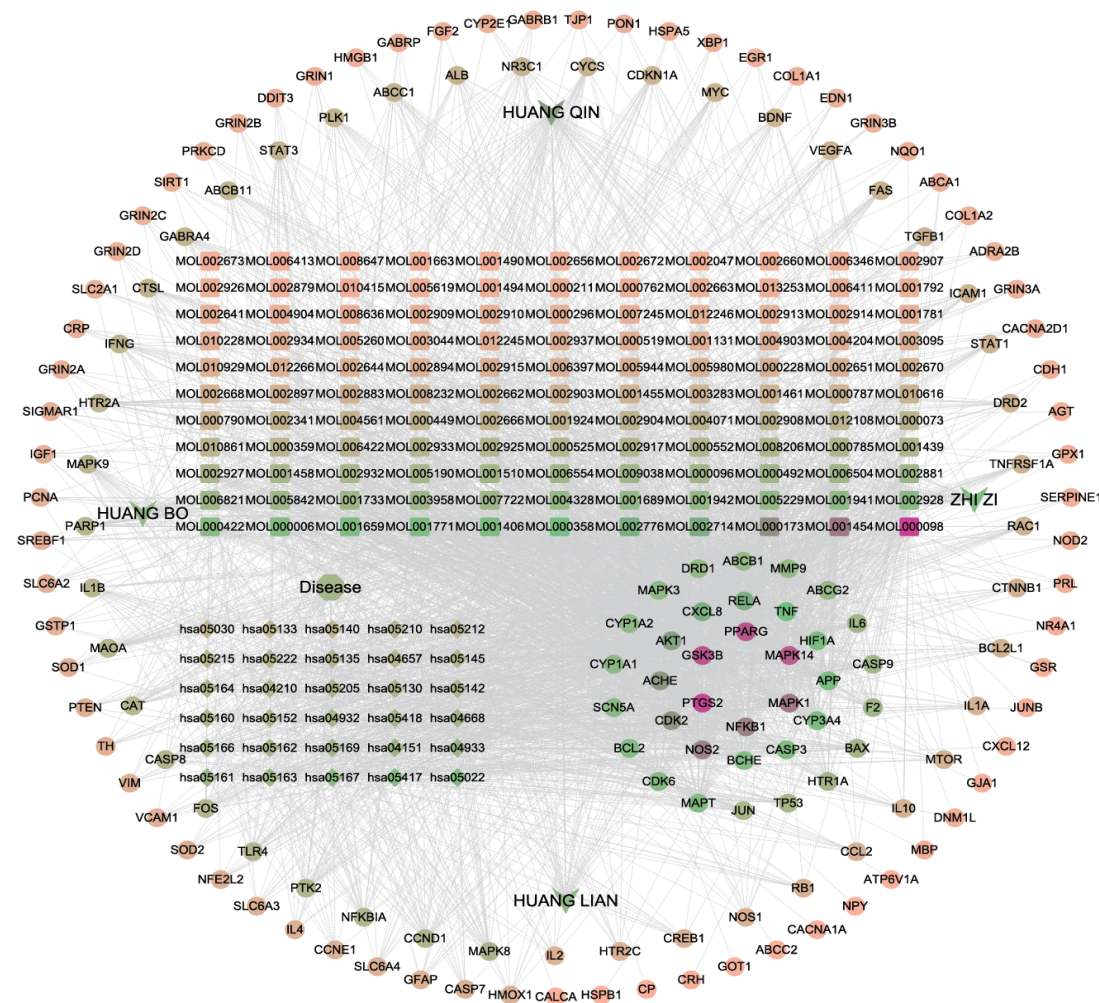


图11 黄连解毒汤治疗阿尔茨海默病(AD)、癫痫(EP)的“药物-成分-靶点-通路-疾病”网络图

表3 黄连解毒汤治疗阿尔茨海默病(AD)、癫痫(EP)

主要活性成分与核心靶点的分子对接结合能 kcal/mol					
核心靶点	槲皮素	汉黄芩素	黄连素	黄芩素	黄芩苷
AKT1	-9.09	-8.91	-10.58	-9.09	-10.70
IL-6	-6.61	-6.31	-6.85	-6.87	-6.93
JUN	-5.82	-6.08	-5.98	-5.91	-5.74
TNF	-6.77	-6.73	-7.55	-7.26	-7.24
TP53	-6.91	-7.15	-7.99	-7.19	-7.74

3 讨论

“异病同治”的精髓在于“证同治同”，即针对不同疾病过程中出现的相同核心证候，采用相同的治疗方法。痴呆的核心病机在于肾虚髓空、清窍失养，或浊毒内生、神机失用，而痰瘀化火、热结脑络是推动病情进展的关键^[13]。平台期以肾精亏虚、痰瘀互结为主，症见近事遗忘；波动期则痰瘀化热生

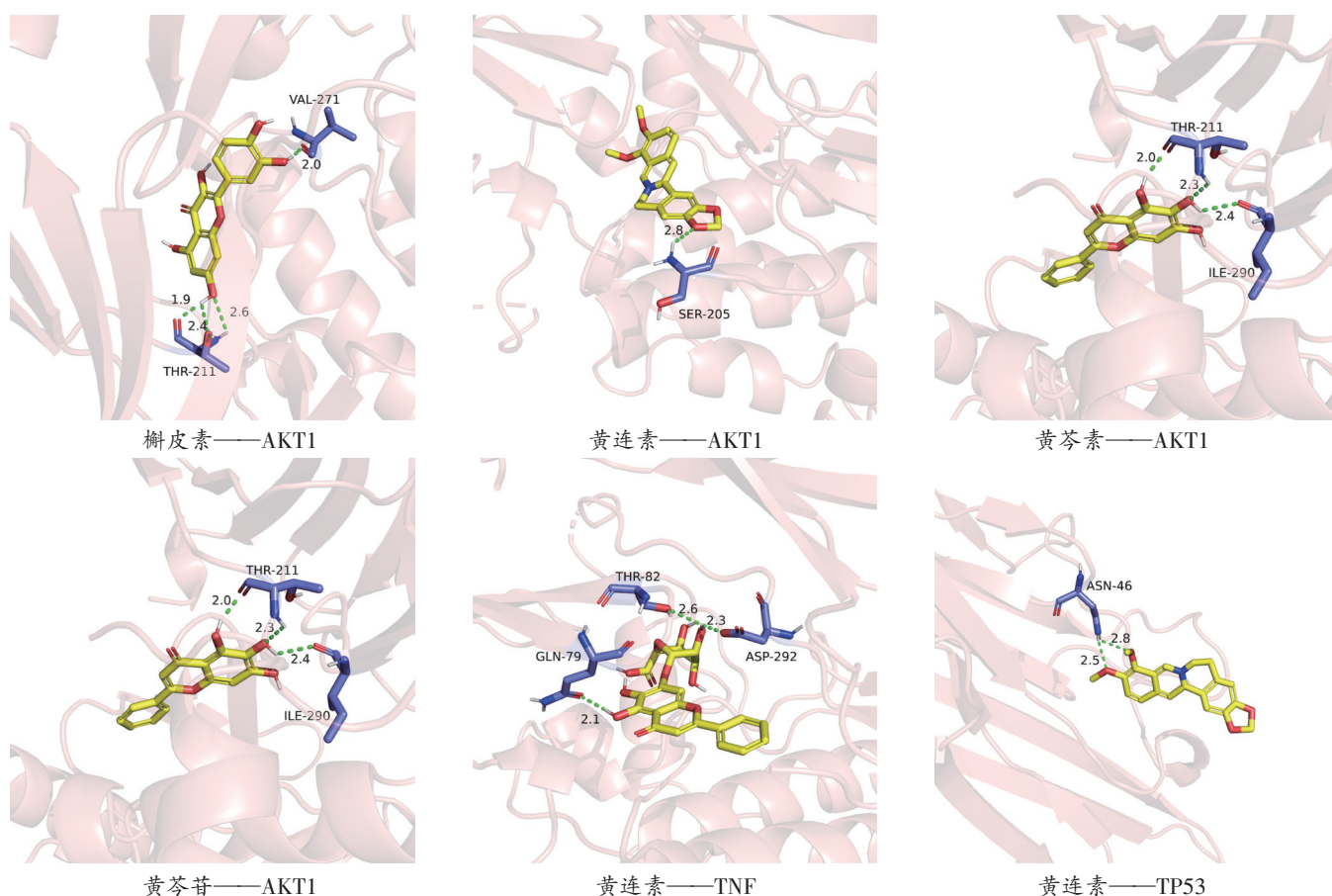


图12 黄连解毒汤治疗阿尔茨海默病(AD)、癫痫(EP)主要活性成分与关键靶点的部分分子对接构象

毒，损络扰神，出现喜怒无常、暴躁不安等情志和行为异常的症状，此时火热上升为核心病机，治应侧重清热解毒。痫病间歇期或休止期多因瘀血停聚，阻滞脑络，并与痰浊互结生毒，形成痼疾，故痫病常反复发作；发作期风火挟痰热之毒上扰神明^[14]，症见突然昏仆、不省人事、四肢抽搐等，此时风火相煽为标，毒损脑络为本，治疗上可借清热解毒之法平息肝风、安神定痫。AD的关键病理产物 $A\beta$ 源于机体代谢清除障碍^[15]，属内生浊毒；而EP的病因如

中枢神经系统感染、外伤出血及药物或重金属中毒等，可致毒邪积留，进而损脑扰神^[14]。“毒”是痴呆与痫病共有的关键致病因素，痰瘀热毒互结而病势胶着，终致神明被扰、脑络损伤、脑失所养。痴呆和痫病在其病程发展的特定关键阶段均呈现出显著的“热毒证”属性，病机演变均以痰瘀或风火化热蕴毒上扰神明、阻塞脑络为主要过程，因此基于这一共同的核心病机与证候特点，清热解毒法便成为符合“异病同治”原则的关键治法。黄连解毒汤以

清热解毒为主治机理,可兼治多种表现为热毒内盛的疾病,在不同疾病中实现了共通的病机干预,体现了“异病同治”的理论基础。

从现代医学的角度,病理学研究显示AD和EP之间有许多相似之处,如A β 沉积、NFTs形成以及海马硬化、海马区过度兴奋等^[5]。AD和EP存在共同的病理通路^[6]:A β 通过重构神经环路导致神经网络兴奋性异常增高,驱动EP样放电及Tau释放,加剧NFTs形成;同时A β 激活胶质细胞释放炎症因子,后者又反促A β 合成;且炎症反应将导致EP的发生及持续存在。A β 、Tau毒性及神经网络兴奋性的进一步放大,共同加剧AD与EP易感性。黄连解毒汤可显著改善阳亢证或热毒证中度AD患者的认知功能、日常生活能力以及精神行为症状,且疗效优于盐酸多奈哌齐片,其神经保护机制可能与减轻神经炎症反应相关^[17]。何瑛琨等^[18]运用黄连解毒汤联合常规西药治疗AD患者,结果显示黄连解毒组的AD认知功能量表(ADAS-Cog)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)分值变化均高于单纯西药组,且黄连解毒组炎症因子(IL-1 β 、TNF- α 和IL-6)和血清蛋白(A β 1-42、BK、Tau)指标水平均低于单纯西药组,提示黄连解毒汤可协同调控神经炎症和血清蛋白表达而改善认知功能。黎兴键^[11]研究表明黄连解毒汤合定痫丸联合西药治疗组的国立医院癫痫发作严重程度量表评分、脑卒中改良Rankin量表评分、改良Barthel指数以及中医证候评分均优于单药组;同一研究的动物实验表明,黄连解毒汤合定痫丸可延迟阳痫大鼠EP持续状态发作,调节神经递质水平并抑制神经元凋亡,进一步验证其抗痫机制^[19]。综上,基于AD和EP的相同中医病机和现代医学病理机制,以及黄连解毒汤在AD和EP治疗中均显示出良好疗效,应用黄连解毒汤“异病同治”AD和EP具有合理性。

本研究整合网络药理学与分子对接技术,筛选出黄连解毒汤的主要活性成分为槲皮素、黄芩素、黄芩苷等黄酮类化合物以及黄连素。研究显示,黄酮类成分可通过多靶点途径改善认知功能并延缓AD进展^[20]。例如,黄芩素能够抑制A β 聚集、改善线粒体功能、减少细胞凋亡,并通过降低活性氧(ROS)水平、调节一氧化氮及炎症因子水平发挥神经保护作用^[21-22]。黄芩苷则可通过磷脂酰肌醇3-激酶-蛋白激酶B-雷帕霉素靶蛋白(PI3K-AKT-mTOR)信号通路恢

复自噬平衡,减轻EP持续状态所致的海马神经元损伤^[23]。黄连素可促进海马神经元适度自噬,减轻A β 斑块和NFTs沉积,抑制神经炎症,并促进轴突再生,从而改善认知^[24-26]。此外,黄连素可能通过抑制谷氨酸释放与钙内流,降低神经元兴奋性,减少EP发作频率^[27-28]。

“药物-成分-靶点-疾病”网络、PPI分析、GO分析及分子对接结果提示,黄连解毒汤主要通过调控ROS、氧化/化学应激反应及凋亡信号通路等,干预TP53、JUN、AKT1、IL-6和TNF等核心靶点发挥作用。TP53参与调控细胞凋亡和氧化还原稳态^[29];TP53诱导的糖酵解和凋亡调节蛋白(TIGAR)是TP53调控的下游效应因子^[30],TP53-TIGAR轴可抑制氧化应激与细胞凋亡,从而减少EP发作频率^[31],其功能下降将加剧Tau磷酸化与A β 毒性^[32]。c-Jun氨基末端激酶/c-Jun转录因子(JNK/c-Jun)通路与TP53共同介导A β 诱导的神经元凋亡,并参与调控EP中的病理性突触重塑与炎症反应^[33-34],抑制该通路可减轻神经损伤^[35]。AKT1通过促进ROS积累和抑制叉头框蛋白O(FoxO)导致氧化损伤,并可能通过影响线粒体功能及神经元兴奋性加剧EP^[36-37]。AD与EP中均存在mTOR通路过度活化,AKT通过该通路影响神经元可塑性及存活^[37-38],其抑制剂Perifosine可减少EP发作并改善认知^[37]。炎症因子TNF- α 和IL-6的高表达将造成神经元以及血脑屏障损伤,促进AD和EP病理过程^[39]。上述靶点介导的神经元凋亡、Tau磷酸化、A β 沉积及神经炎症等机制,与中医“痰瘀化热、毒损脑络”病机相契合,黄连解毒汤可通过多靶点调控实现“清热解毒、通络安神”的异病同治效应。

KEGG分析表明,黄连解毒汤治疗AD与EP的核心通路涉及TNF、脂质代谢与动脉粥样硬化、AGE-RAGE及神经退行性疾病通路等。TNF通路作为多效性调控枢纽^[40],广泛参与细胞生长、凋亡与炎症过程,调控该通路可能同时改善AD与EP的炎症微环境。脂质代谢失调被视为神经退行性疾病的核心因素,如高胆固醇与AD风险增加相关;动脉粥样硬化可诱发神经炎症与代谢毒性,导致神经元损伤,进而使认知功能下降^[41]。AGEs参与炎症反应与氧化应激,其水平在AD和EP患者脑组织中升高^[42-43]。黄连解毒汤可能通过调节糖脂代谢阻断AGEs-RAGE通路^[7],抑制神经炎症与氧化应激,从而改善AD突触

可塑性与EP神经元兴奋性失衡,达到改善认知、减少EP发作的效果^[42,44]。

综上,本研究采用网络药理学与分子对接技术分析黄连解毒汤可能通过槲皮素、黄连素、汉黄芩素、黄芩素、黄芩苷等活性成分,作用于TP53、JUN、AKT1、IL-6、TNF等靶点,调控TNF、脂质与动脉粥样硬化及AGE-RAGE等通路,经由抗氧化、抗炎与抗凋亡等机制,抑制A β 沉积、Tau过度磷酸化及神经元损伤,发挥对AD与EP“异病同治”的效应,为黄连解毒汤的临床应用提供理论依据。本研究基于数据库预测与分子对接,存在一定局限,尚需后续实验验证。

[参考文献]

- [1] ZHANG W, XU C, SUN J, et al. Impairment of the autophagy-lysosomal pathway in Alzheimer's diseases; Pathogenic mechanisms and therapeutic potential[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(3): 1019-1040.
- [2] GIBLIN K A, BLUMENFELD H. Is epilepsy a preventable disorder? New evidence from animal models[J]. *Neuroscientist*, 2010, 16(3): 253-275.
- [3] 雷慧,李海涛.星形胶质细胞功能异常诱发癫痫机制的研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2011, 27(6): 752-755.
- [4] GARG N, JOSHI R, MEDHI B. Cracking novel shared targets between epilepsy and Alzheimer's disease; need of the hour[J]. *Rev Neurosci*, 2018, 29(4): 425-442.
- [5] WU J W, HUSSAINI S A, BASTILLE I M, et al. Neuronal activity enhances tau propagation and tau pathology in vivo[J]. *Nat Neurosci*, 2016, 19(8): 1085-1092.
- [6] 王永炎.关于提高脑血管疾病疗效难点的思考[J]. *中国中西医结合杂志*, 1997, 17(4): 195-196.
- [7] 李多静,邢永发,王保和.黄连解毒汤的药理机制研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(7): 275-283.
- [8] 李敏敏,冯真真,肖岩光,等.基于脑肠轴学说探究头穴丛刺针法联合黄连解毒汤对阿尔兹海默症患者的作用[J/OL]. *辽宁中医杂志*[2025-04-01]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1128.R.20250214.1128.010>
- [9] 高炎.黄连解毒汤治疗阿尔茨海默病的临床观察及实验研究[D]. 武汉:湖北中医药大学,2021.
- [10] XU M, YUE Y, HUANG J. Efficacy evaluation and metabolomics analysis of Huanglian Jiedu decoction in combination with donepezil for Alzheimer's disease treatment[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2023, 235: 115610.
- [11] 黎兴键. 阴阳分治发作期癫痫的临床与实验研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2012.
- [12] 张丽美,李贵海. 黄连解毒汤的药理及临床研究进展[J]. *时珍国医国药*, 2007, 18(7): 1635-1637.
- [13] 吴珊,胡镜清,王传池,等. 从“火(热)”病机论治老年性痴呆[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2019, 21(10): 2017-2020.
- [14] 李静,李亮,杨萍,等. “毒损脑络”理论对痫病诊疗的启发[J]. *中医药学报*, 2021, 49(11): 1-4.
- [15] 苏芮,韩振蕴,范吉平. 基于“毒损脑络”理论的老年性痴呆中医病机探讨[J]. *南京中医药大学学报*, 2010, 26(2): 93-94.
- [16] 赵娟,张彦妹,郑乃智. 癫痫和阿尔茨海默病共病机制的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2017, 14(21): 53-56.
- [17] 王俊力. 基于“毒损脑络”病机探讨清热解毒法治疗阿尔茨海默病的临床及基础研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2022.
- [18] 何瑛琨,李士杰,常玉娟,等. 黄连解毒汤对阿尔茨海默病患者认知功能及血清A β 1-42、BK表达的影响观察[J]. *中华中医药学刊*, 2025, 43(9): 243-247.
- [19] 黎兴键,吴智兵,于征森,等. 黄连解毒汤合定痫丸治疗阳痫大鼠的实验研究[J]. *河北中医*, 2014, 36(9): 1388-1391, 1443.
- [20] 郭萌,张晴,闫丽萍,等. 黄酮类化合物为主要活性成分的单味药和复方中药及其药理作用[J]. *沈阳医学院学报*, 2018, 20(6): 558-561, 564.
- [21] 刘雨欣. 黄芩素通过STAT3/c-Myc途径抑制糖酵解改善LPS诱导的BV-2细胞神经炎症[D]. 太原: 山西大学, 2023.
- [22] 叶佳希,朱敏,陶彦谷,等. 黄芩素对HT22细胞痴呆模型PI3K/Akt信号通路的影响[J]. *新中医*, 2025, 57(1): 209-216.
- [23] 杨滨. 黄芩苷通过PI3K/Akt/mTOR通路上调癫痫大鼠海马自噬活性及其神经保护作用的研究[D]. 福州: 福建医科大学, 2019.
- [24] 徐敏,焦美,史麟,等. 基于AMPK/mTOR/ULK1通路探讨黄连素促进自噬改善阿尔茨海默病小鼠认知功能的机制研究[J/OL]. *解剖科学进展*, 1-6[2025-04-01]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1347.Q.20250327.1520.002>.
- [25] SINGH A K, SINGH S K, NANDI M K, et al. Berberine; A Plant-derived Alkaloid with Therapeutic Potential to Combat Alzheimer's disease[J]. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*, 2019, 19(3): 154-170.
- [26] HAN A M, HEO H, KWON Y K. Berberine promotes axonal regeneration in injured nerves of the peripheral nervous system[J]. *J Med Food*, 2012, 15(4): 413-417.
- [27] GHANEM H B, EMAM M N, MOHAMMED A D A, et al. Impact of Berberine on Some Epigenetic, Transcription Regulation and Inflammatory Biomarkers in a Mice Model of Epilepsy[J]. *Rep Biochem Mol Biol*, 2021, 10(3): 362-372.
- [28] 李雨庭,范琳琳,袁茵,等. 黄连温胆汤药理作用及临床应用研究进展[J]. *中医药学报*, 2018, 46(2): 115-119.
- [29] BEYFUSS K, HOOD D A. A systematic review of p53 regulation of oxidative stress in skeletal muscle[J]. *Redox Rep*, 2018, 23(1): 100-117.
- [30] HU W, CHEN S, THORNE R F, et al. TP53, TP53 Target Genes (DRAM, TIGAR), and Autophagy[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019,

- 1206; 127–149.
- [31] CHEN C, MEI Q, WANG L, et al. TIGAR suppresses seizures induced by kainic acid through inhibiting oxidative stress and neuronal apoptosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 515(3): 436–441.
- [32] KATSEL P, TAN W, FAM P, et al. Cell cycle checkpoint abnormalities during dementia; A plausible association with the loss of protection against oxidative stress in Alzheimer's disease [corrected][J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e68361.
- [33] ZHANG W, WANG X, YU M, et al. The c-Jun N-terminal kinase signaling pathway in epilepsy; activation, regulation, and therapeutics[J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2018, 38(5–6): 492–498.
- [34] TAI T Y, WARNER L N, JONES T D, et al. Antiepileptic action of c-Jun N-terminal kinase (JNK) inhibition in an animal model of temporal lobe epilepsy[J]. *Neuroscience*, 2017, 349: 35–47.
- [35] AKHTER R, SANPHUI P, DAS H, et al. The regulation of p53 up-regulated modulator of apoptosis by JNK/c-Jun pathway in β -amyloid-induced neuron death[J]. *J Neurochem*, 2015, 134(6): 1091–1103.
- [36] NOGUEIRA V, PARK Y, CHEN C C, et al. Akt determines replicative senescence and oxidative or oncogenic premature senescence and sensitizes cells to oxidative apoptosis[J]. *Cancer Cell*, 2008, 14(6): 458–470.
- [37] ZHU F, KAI J, CHEN L, et al. Akt Inhibitor Perifosine Prevents Epileptogenesis in a Rat Model of Temporal Lobe Epilepsy[J]. *Neuroscience Bulletin*, 2018, 34(2): 283–290.
- [38] VALMIKI R R, VENKATESALU S, CHACKO A G, et al. Phosphoproteomic analysis reveals Akt isoform-specific regulation of cytoskeleton proteins in human temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis[J]. *Neurochem Int*, 2020, 134: 104654.
- [39] DJURIC D, JAKOVLJEVIC V, ZIVKOVIC V, et al. Homocysteine and homocysteine-related compounds; an overview of the roles in the pathology of the cardiovascular and nervous systems[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2018, 96(10): 991–1003.
- [40] 王文珊, 傅冷西, 叶君健. TNF- α 信号传导通路的研究进展[J]. *福建医科大学学报*, 2005, 39(S1): 27–31.
- [41] WANG X, WU Z, LIU Y, et al. The role of thyroid-stimulating hormone in regulating lipid metabolism; Implications for body-brain communication[J]. *Neurobiol Dis*, 2024, 201: 106658.
- [42] SALAHUDDIN P, RABBANI G, KHAN R H. The role of advanced glycation end products in various types of neurodegenerative disease; a therapeutic approach[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2014, 19(3): 407–437.
- [43] LUAN G, GAO Q, ZHAI F, et al. Upregulation of HMGB1, toll-like receptor and RAGE in human Rasmussen's encephalitis[J]. *Epilepsy Res*, 2016, 123: 36–49.
- [44] HONG Y, SHEN C, YIN Q, et al. Effects of RAGE-Specific Inhibitor FPS-ZM1 on Amyloid- β Metabolism and AGEs-Induced Inflammation and Oxidative Stress in Rat Hippocampus[J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(5): 1192–1199.

[责任编辑: 钟志敏, 蒋维超(英文)]