

远志散人参方和党参方对记忆障碍的影响分析

王佳敏, 刘凯丽, 李建丽, 程艳刚, 王艳, 王颖莉*

(山西中医药大学, 山西 晋中 030619)

[摘要] 目的:运用网络药理学和实验药理学方法探讨远志散人参方(YZSR)和党参方(YZSD)对记忆障碍的影响。方法:利用成分数据库和文献获取远志散(YZS)成分靶点,通过疾病数据库检索记忆障碍疾病靶点,用韦恩图取交集进行通路分析。对YZSR与YZSD共有成分与核心靶点进行分子对接。采用氢溴酸东莨菪碱盐造记忆障碍模型,通过行为学实验综合评估YZSR与YZSD对记忆障碍的影响。结果:筛选了33个人参化学成分,31个党参化学成分,其中有4个共有成分,380个共有靶点,合计YZSR有85个化学成分790个药物靶点,YZSD有81个化学成分,781个药物靶点。记忆障碍疾病靶点425个,与YZSR有133个交集靶点,YZSD有130个交集靶点,代谢通路均涉及钙离子信号通路、缺氧诱导因子-1(HIF-1)信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路等。分子对接中共有成分与靶点结合能呈现负值,且灌木远志酮A结合效果最佳。行为学实验结果表明YZSR与YZSD对记忆障碍均有改善作用,跳台实验中YZSD错误次数较模型组显著减少($P<0.01$),水迷宫实验中YZSD运动距离较模型组明显缩短($P<0.05$),开场实验中YZSR和YZSD运动距离较空白组明显减少($P<0.05$)。结论:远志散对记忆障碍有一定的影响,YZSR与YZSD在治疗记忆障碍存在着共性和异同。

[关键词] 远志散; 人参; 党参; 学习记忆; 通路机制

[中图分类号] R284.2;R289;R22;R2-031;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)19-0185-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20211215

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210804.0957.001.html>

[网络出版日期] 2021-08-04 16:07

Influence of Yuanzhisan Containing Ginseng Radix et Rhizoma or Codonopsis Radix on Memory Disorder

WANG Jia-min, LIU Kai-li, LI Jian-li, CHENG Yan-gang, WANG Yan, WANG Ying-li*

(Shanxi University of Chinese Medicine, Jinzhong 030619, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the effects of Yuanzhisan (YZS) containing Ginseng Radix et Rhizoma (YZSR) or Codonopsis Radix (YZSD) on memory disorder based on network and experimental pharmacology. **Method:** The active components and targets of YZS were retrieved from the component database and literature, and the targets of memory disorder from the disease databases. The intersection targets revealed by Venn diagram were subjected to pathway analysis. The common active components of YZSR and YZSD were molecularly docked onto the core targets. Scopolamine hydrobromide was used to establish the memory disorder model, which was employed in the behavioral experiments for evaluating the effect of YZSR and YZSD on memory disorder. **Result:** There existed 33 active components for Ginseng Radix et Rhizoma and 31 for Codonopsis Radix, with four common active components and 380 common targets. YZSR contained 85 active components and 790 drug targets, and YZSD 81 active components and 781 drug targets. The mapping of 425 memory disorder targets with those of YZSD and YZSD yielded 133 and 130 intersection targets, respectively.

[收稿日期] 20210408(006)

[基金项目] 中央财政资金扶持项目(YDZX20201400001518);山西省科技厅科技攻关项目(20100311090);山西中医药大学学科建设项目(1008Z3)

[第一作者] 王佳敏,在读硕士,从事中药/天然药物化学研究工作,E-mail:jiaminwang1997@163.com

[通信作者] *王颖莉,博士,教授,从事中药药效物质基础研究工作,Tel:0351-3179432,E-mail:wyl@sxtcm.edu.cn

The metabolic pathways involved calcium ion signaling pathway, hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) signaling pathway, mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway, etc. As revealed by molecular docking, the binding energy of common active components to the targets was negative, and the binding effect of frutinone A was the best. Behavioral experiment results showed that both YZSR and YZSD alleviated the memory disorder. In the step-down test, the number of errors in the YZSD group was significant lower than that in the model group ($P<0.01$). In Morris water maze test, the movement distance of the YZSD group was remarkably shortened in comparison with that of the model group ($P<0.05$). In the open field test, the movement distances of both the YZSR and YZSD group were shortened in contrast to that in the normal group ($P<0.05$). **Conclusion:** YZS had a certain effect on memory disorder. There are similarities and differences between YZSR and YZSD in the treatment of memory disorder.

[Keywords] Yuanzhisan (YZS); Ginseng Radix et Rhizoma; Codonopsis Radix; learning and memory; pathway mechanism

随着社会人口老龄化的增加,记忆障碍相关疾病也呈现增长趋势。阿尔兹海默症(AD)轻度导致记忆减退,中度导致远近记忆严重受损,重度导致记忆力丧失^[1];认知障碍、焦虑、抑郁和记忆力减退是心衰患者常见的心理问题,主要原因是心脏收缩障碍导致脑灌注减少^[2];血管性痴呆是由缺血缺氧引起的脑血管病变所致的学习及记忆功能下降^[3]。因此记忆障碍作为AD,心衰,血管性痴呆等多个疾病的现象表征,对全人类、全世界影响重大,极大地影响患者的生活水平。

远志散(YZS)出自《圣济总录》,由远志、茯苓、人参、黄连、石菖蒲组成。研究表明,人参远志散可改善AD动物的空间认知能力,显著降低大鼠潜伏期,增加穿越平台次数、运动距离及有效停留时间,显著降低海马tau蛋白过度磷酸化水平^[4]。近些年来研究发现党参、党参提取物、党参配伍药对等均对记忆障碍有一定的改善作用,研究表明党参远志散微乳对D-半乳糖和亚硝酸钠造模的小鼠脑组织有一定改善作用,脑组织超氧化物歧化酶(SOD),丙二醛(MDA)活力显著升高,改善海马组织的病理状态,表明生物相容性党参远志散微乳可通过氧化应激提高AD模型小鼠学习记忆能力^[5]。本研究采用网络药理学从分子机制研究远志散人参方(YZSR)和党参方(YZSD)对记忆障碍作用的影响,进而用记忆障碍常用造模试剂氢溴酸东莨菪碱盐诱导造小鼠记忆障碍模型,采用实验药理学方法分析YZSR与YZSD对模型小鼠的学习记忆功能的改善作用。

1 材料

1.1 数据库 中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP),有机小分子生物活性数据库

(PubChem), SwissTargetPrediction 数据库, Universal Protein Resource (UniProt), Therapeutic Target Database (TTD), Comparative Toxicogenomics Database(CTD), GeenCard数据库, Gene-Disease Association Type Ontology (DisGeNET),蛋白互作关系数据库(STRING), The Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery(DAVID),生物分子相互作用网络集成模型软件(Cytoscape 3.7.1), Protein Data Bank (PDB),小分子结构数据库(ZINC),分子模拟软件(AutoDock),计算机语言Python分子结构软件(PyMOL)等。

1.2 药品 党参(批号20180101),远志(批号20200401)均购于山西振东道地药材开发有限公司。黄连(批号1906001),茯苓(批号1906002),石菖蒲(批号1905002),人参(批号1907002)均购于河北全泰药业有限公司。以上药材经山西中医药大学王兵讲师鉴定为正品,均符合2020年版《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》)标准。吡拉西坦片(杭州民生药业有限公司,批号T19C018),氢溴酸东莨菪碱盐(美国Sigma公司,批号6533-68-2,纯度98%),生理盐水(石家庄四药有限公司,批号2009142003),95%乙醇(天津市致远化学试剂有限公司,批号20214022015)。

1.3 动物 SPF级ICR小鼠98只,雌雄各半,7周龄,体质量(20±2)g,购自斯贝福(北京)生物技术有限公司,合格证号110324210101385141,许可证号SCXK(京)2019-0010。本实验获得山西中医药大学实验动物伦理委员会批准(动物伦理2019LL136),实验均符合动物研究指导原则。

1.4 仪器 WMT-100型Morris水迷宫,SDT-8型跳

台实验系统, OFT-100型开场活动实验箱行为学仪器(成都泰盟软件有限公司)。

2 方法

2.1 网络药理学

2.1.1 成分及其靶点检索 采用TCMSP数据库检索YZS相关化学成分,根据口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$,类药性(DL) ≥ 0.18 为条件筛选党参、人参的相关化学成分,筛除无靶点的成分,并结合文献补充,得到YZSR和YZSD的主要化学成分,并找出共有的化学成分。以PubChem ID查找SMILE表达式,于Swiss target prediction查找相关靶点,UniProt确定靶点。

2.1.2 疾病靶点及交集的获取 记忆障碍疾病靶点通过TTD,CTD,GeenCard,DisGeNeT数据库进行检索,在TTD中收集疾病靶点,CTD中以Inference score ≥ 50 为筛选条件,GeenCard中Score ≥ 50 ,DisGeNeT中Score ≥ 0.3 ,去除重复靶点。将YZS药物靶点和记忆障碍靶点进行韦恩图交集得核心靶点,并找出共有的靶点。

2.1.3 网络构建及通路分析 利用STRING数据库对交集靶点构建相互作用网络,在STRING和DAVID数据库中进行京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路分析,得到YZS治疗记忆障碍的关键作用通路。将相关数据导入Cytoscape中,构建成分-靶点-通路的互作网络。

2.1.4 共有的活性成分与关键的靶点基因的分子对接 采用分子对接进一步验证靶点基因的可靠性,对YZS治疗记忆障碍共有的化学成分与关键的靶点基因进行分子对接验证。在PDB数据库查找蛋白结构,Resolution(\AA)最小的值,越低表明结合率高,在ZINC数据库中下载化学成分的蛋白结构,用AutoDock软件进行分子对接^[6]。

2.2 实验药理学 将98只小鼠按体质量随机分为7组,每组14只,雌雄各半,分别为空白组、模型组、吡拉西坦组(吡拉西坦片 $0.72\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$),YZSR组($9.911\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$),YZSD组($11.2625\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$),原方中人参为9g,根据文献选用2倍党参 18 g ^[7],由临床等效剂量60kg成人与20g小鼠折算系数为9.01换算所得。

各组动物适应性喂养7d后,以 $0.01\text{ mL}\cdot\text{g}^{-1}$ 为条件灌胃给药,空白组和模型组给予等体积生理盐水,每日给药1次,连续给药7d。第7天各组动物灌胃给药后30min后开始造模,空白组腹腔注射等剂量的生理盐水,其余组腹腔注射氢溴酸东莨菪碱^[8],

根据水迷宫预实验,选择 $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 作为造模标准。造模20min后进行行为学测试。跳台实验、水迷宫实验、开场实验参照文献[9-10]。

采用SPSS 17.0软件进行数据统计,实验结果平均值 \pm 标准误(或标准差),以 $P<0.05$ 作为差异具有统计学意义判断标准。

3 结果

3.1 网络药理学研究结果

3.1.1 YZSR与YZSD化学成分 检索得到134个党参化学成分,610个人参化学成分,筛选后党参17个,人参20个。结合文献补充党参14个、人参13个,合计化学成分党参31个、人参33个。此外,通过数据库及文献合计石菖蒲12个、黄连14个、茯苓16个、远志11个,见图1。

其中有4个共有成分,邻苯二甲酸二异辛酯(diop),豆甾醇(stigmasterol),菊黄素(chrysanthemaxanthin),frutinone A。根据VEEN图交集,可知有380个药物靶点一致,如维生素D₃受体(VDR),血管紧张素转换酶(ACE),过氧化物酶体增殖物激活受体 δ (PPARD),3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶(HMGCR),赖氨酸特异性去甲基化酶4A(KDM4A),72kDa type IV collagenase(MMP2),神经肽Y受体5型(NPY5R),N-脂酰鞘氨醇葡萄糖基转移酶(UGCG),Rho相关蛋白激酶1(ROCK1),sodium-dependent noradrenaline transporter(SLC6A2),盐皮质激素受体(NR3C2),黄嘌呤脱氢酶/氧化酶(XDH), α -2C肾上腺素受体(ADRA2C),17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1(HSD17B1),双特异性蛋白激酶CLK4(CLK4),N-acetylated-alpha-linked acidic dipeptidase(NAALAD2),17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2(HSD17B2),血管内皮生长因子受体2(KDR),potassium channel subfamily K member 2(KCNK2),indoleamine 2,3-dioxygenase 1(IDO1),broad substrate specificity ATP-binding cassette transporter ABCG2(ABCG2)等。

YZSR含有85个化学成分,检索去重后有790个药物靶点;YZSD含有81个化学成分,检索去重后有781个药物靶点,见表1。

3.1.2 疾病靶点及交集结果 记忆障碍疾病靶点TTD中156个,CTD中188个,GeenCard中54个,DisGeNET中123个,去重获得425个相关疾病蛋白靶点。根据韦恩图交集,可知YZSR与记忆障碍中有133个靶点一致,YZSD与记忆障碍中有130个靶

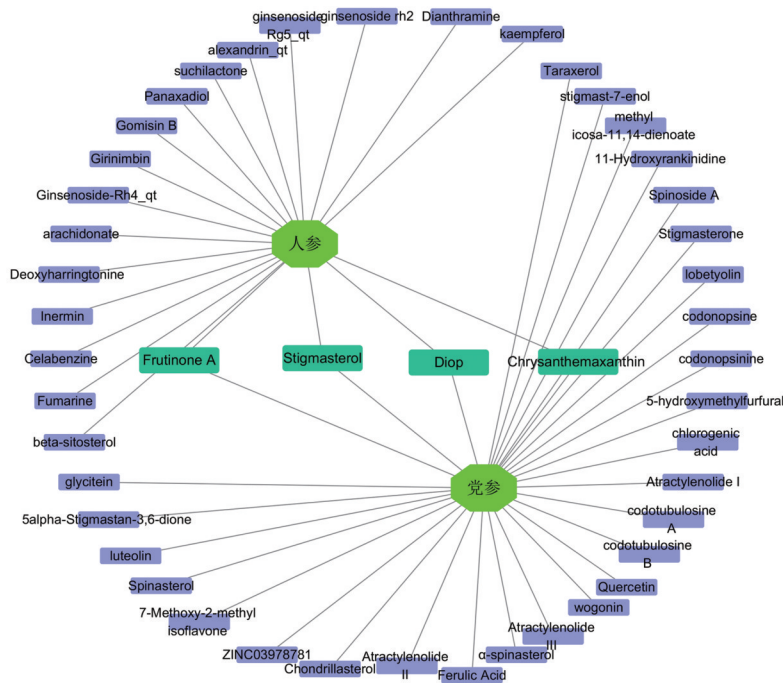


图1 人参与党参成分可视化分析

Fig. 1 Visualization diagram of the ingredients of Ginseng Radix et Rhizoma and Codonopsis Radix

表1 远志散成分及靶点

药物	TCMSP成分	文献成分	化学成分	药物靶点
党参	17	14	31	581
人参	20	13	33	533
石菖蒲	8	4	12	348
黄连	11	3	14	355
茯苓	15	1	16	195
远志	0	11	11	252

点一致,对关键靶点网络分析,平均局部聚类系数YZSR为0.592,YZSD为0.54, P 均 $<1.0 \times 10^{-16}$ 。

3.1.3 通路分析及分子对接 将133个YZSR交集靶点和130个YZSD交集靶点进行通路分析,选择YZSR与YZSD,STRING与DAVID数据库相同的通路。涉及钙离子信号通路,缺氧诱导因子-1(HIF-1)信号通路,丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路,肿瘤坏死因子(TNF)信号通路,磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路,白细胞介素-17(IL-17)信号通路,RAS转化基因(RAS)信号通路,血管内皮生长因子(VEGF)信号通路,环磷酸腺苷(cAMP)信号通路。

将人参与党参的共有成分 diop, stigmasterol, chrysanthemaxanthin, frutinone A 与蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络中Degree值排名靠前的靶点蛋白类固醇受体辅助活化因子(SRC),MAPK,EGFR,

淀粉样前体蛋白(APP),Akt1 进行分析,结合能越低表明小分子与蛋白的结合效果越好,见表2。

表2 远志散活性成分与靶点的分子对接结合能

活性成分	结合能/kcal·mol ⁻¹				
	SRC	MAPK	EGFR	APP	AKT1
diop	-2.7	-6.8	-8.8	-6.6	-6.7
stigmasterol	-7.8	-7.2	-7.5	-6.3	-6.9
chrysanthemaxanthin	-4.8	-4.1	-4.7	-3.4	-3.9
frutinone A	-8.4	-7.7	-7.6	-6.0	-6.7

注:1 cal \approx 4.19 J。

共有成分 chrysanthemaxanthin, diop, stigmasterol, frutinone A 与关键靶标蛋白结合最稳定的构象,diop与EGFR的结合能为 $-8.8 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$,结构以侧链取代基相同且在苯环中心对称。Stigmasterol与SRC的结合能为 $-7.8 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$,stigmasterol结构为三萜类,无苯环结构,仅有1个羟基因此无氢键的产生。其中 frutinone A 与SRC的结合能为 $-8.4 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$,有3个氢键结合,长度分别为2.5,2.6,6.0。

3.2 药理学实验

3.2.1 跳台实验 与空白组比较,模型组潜伏期缩短、错误次数增加,模型组小鼠第一次跳下平台的时间缩短,且跳下平台的错误次数增多,表明模型

组小鼠的学习记忆功能下降;各给药组小鼠的潜伏期都呈现增加趋势、错误次数呈现下降趋势,与模型组比较,YZSD组错误次数减少,差异有统计学意义($P<0.01$),结果表明YZSR组和YZSD组均能改善东莨菪碱造成的记忆障碍。见表3。

表3 小鼠跳台潜伏期和错误次数 ($\bar{x}\pm s, n=14$)

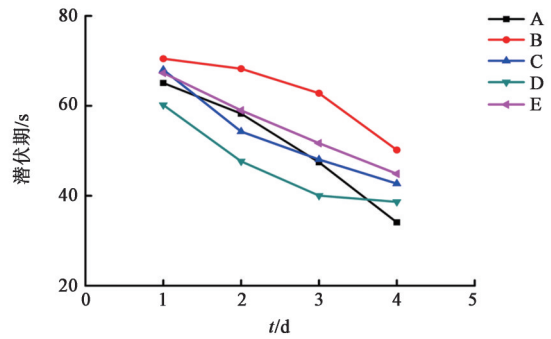
Table 3 Latency and error times of mice jumping from platform ($\bar{x}\pm s, n=14$)

组别	潜伏期/s	错误数/次
空白	249.94±74.98	3.80±2.30
模型	203.62±85.48	6.23±4.76
吡拉西坦	283.32±38.91	3.14±2.56
YZSD	299.97±0.05	3.07±1.44 ⁴⁾
YZSR	289.64±32.58	3.33±2.67

注:与空白组比较¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$;与模型组比较³⁾ $P<0.05$,⁴⁾ $P<0.01$ (表4,5同)。

3.2.2 Morris水迷宫 随着训练次数的增加,潜伏时间逐渐缩短,说明小鼠记忆能力随着训练次数增加而增强,空白组下降幅度较大,第4天时潜伏期最短;模型组潜伏期相比较其他组更长;吡拉西坦组在第2天时下降幅度尤为明显;YZSR潜伏期呈现稳步下降趋势;YZSD第2~3天下降尤为明显。见图2。

与空白组比较,模型组在平台的滞留时间和运动距离显著减少,差异有统计学意义($P<0.05$),进入平台的次数也减少;与模型组比较,YZSD组在平台



A. 空白组;B. 模型组;C. 吡拉西坦组;D. YZSD组;E. YZSR (图3同)

图2 远志散不同组方小鼠鼠定位航行实验

Fig. 2 Positioning navigation experiment of YZS different groups

的滞留时间和运动距离明显增多,差异有统计学意义($P<0.05$);吡拉西坦组在平台运动距离明显增多,差异有统计学意义($P<0.05$)。结果表明,YZSR和YZSD均能改善东莨菪碱造成的记忆障碍。见表4,图3。

表4 远志散不同组方对小鼠实验平台所在滞留时间、运动距离和进入次数的影响 ($\bar{x}\pm s, n=14$)

Table 4 Detention time, movement distance and number of experimental platform in YZS different groups ($\bar{x}\pm s, n=14$)

组别	滞留时间/s	运动距离/cm	进入次数/次
空白	3.10±1.36	70.77±28.24	3.25±1.21
模型	2.10±0.75 ¹⁾	44.08±24.63 ¹⁾	3.00±1.00
吡拉西坦	3.05±2.14	79.53±54.21 ³⁾	3.47±2.29
YZSD	3.17±1.54 ³⁾	82.21±46.72 ³⁾	3.88±2.06
YZSR	3.06±2.39	62.97±32.12	3.11±1.76

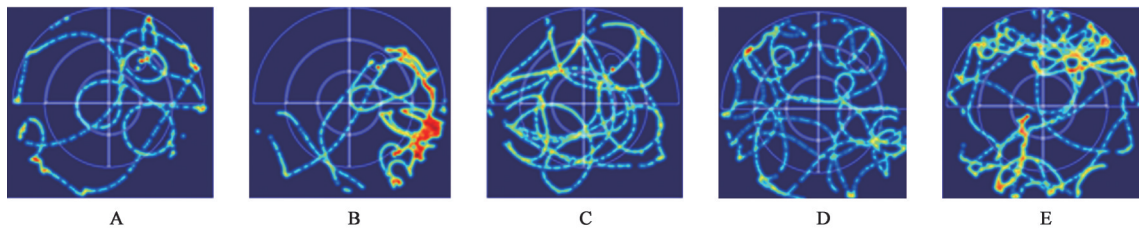


图3 小鼠空间探索路径

Fig. 3 Path diagram of mouse space exploration

3.2.3 开场实验 与空白组比较,模型组运动时间和运动距离明显缩短,表明模型组小鼠的自主活动力差,探索能力弱;各给药组小鼠的运动时间和运动距离都呈现增加趋势,但与空白组比较,给药组运动距离明显减少,用药影响小鼠自主活动能力,差异有统计学意义($P<0.05$),结果表明YZSR和YZSD能显著改善东莨菪碱造成的记忆障碍。见表5。

4 讨论

《本草纲目拾遗》中记载“党参功用,可代人

参”,《本草正义》中描述“党参与人参不甚相远”,历代医家经验认为“党参可代人参,凡古今成方所用的人参无不可以党参代之”,2020年版《中国药典》已经将四君子颗粒、四君子丸的人参替换为党参。但两者功效主治不同、用法用量不同。党参作用平缓,药效缓慢,经典方剂中常用来治疗轻症和慢性疾病,可加大党参剂量来代替人参发挥治疗作用,但急症、重症仍以人参为主^[11-13]。

YZSR与YZSD均预测出钙离子信号通路,

表5 远志散不同组方对小鼠开场运动时间和运动距离的影响 ($\bar{x} \pm s, n=14$)

Table 5 Opening exercise time and exercise distance of mice ($\bar{x} \pm s, n=14$)

组别	运动时间/s	运动距离/cm	中心时间/s	角时间/s	边时间/s
空白	241.5±11.0	3 279.04±418.52	4.19±1.89	231.65±17.33	63.14±14.51
模型	224.38±11.94 ¹⁾	2 267.68±354.12 ²⁾	3.24±1.52	234.55±13.93	61.75±12.61
吡拉西坦	231.36±12.08 ¹⁾	2 656.70±541.07 ¹⁾	4.02±2.85	233.78±13.79	59.25±13.11
YZSD	233.15±7.13	2 356.34±160.78 ²⁾	6.42±3.95	227.38±19.71	67.69±17.19
YZSR	236.93±12.95	2 570.84±663.17 ¹⁾	10.58±6.73 ^{1,4)}	218.19±28.56	76.47±24.26

HIF-1 信号通路, MAPK 信号通路, 钙离子信号通路, 这些通路为阿尔兹海默症、记忆障碍、缺血再灌注作用的关键通路之一, HIF-1 信号通路主要与缺氧缺血性脑损伤、血管性痴呆等疾病密切相关, MAPK 信号通路同样作用于癫痫、血管性痴呆、脑缺血等记忆障碍^[14-15]。

本实验将人参与党参的共有成分与以上靶点进行分子对接, 结合能全部呈现负值表明有小分子成分与靶点有相互结合的能力。Diop 对革兰氏阴性和吡拉西坦细菌都有杀菌作用, 改善肠道功能, 改善器官中细菌负荷^[16]。stigmasterol 与 SRC 靶点结合效果最佳, stigmasterol, β -谷甾醇、菜油甾醇可有效增强 PC12 细胞大脑神经生长因子(NGF)的分泌; stigmasterol 作为萜类化合物可抑制 β -淀粉样蛋白(A β)的产生, 可抑制一氧化氮合酶和 κ B 的磷酸化^[17]。frutinone A 与 EGFR 结合能最小, frutinone A 代谢稳定, 可抑制 5 种主要药物代谢的细胞色素酶(CYPs), 其中对细胞色素氧化酶(CYP1A2)抑制作用最强, 可作为抑制剂使用抑制 CYP1A2 底物药物的清除^[18]。而 chrysanthemaxanthin 与 5 个靶点结合能均 >5 kcal·mol⁻¹, 结合效果较差, 菊黄素是一类胡萝卜素化合物。

PPI 中主要靶标均有记忆障碍相关, APP 通过调节中枢神经系统中非神经元细胞的突触传递和细胞内钙稳态从而保护神经系统, APP 经 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)配体的催化可产生大量 A β , 从而影响记忆^[19]。SRC 可增强雄激素、雌激素、孕激素等多种类固醇受体的转录, 广泛存在于海马组织作用于 CA1, CA3 和齿状回, 对记忆产生影响^[20]。MAPK 家族细胞外信号调节激酶(ERK), 应激活化蛋白激酶(p38), 应激活化蛋白激酶(JNK)均与海马神经元细胞的凋亡有关, MAPK 信号转导因子的磷酸化, cAMP 和其反应元件 CREB 的磷酸化使得记忆发生障碍^[21]。EGFR 在神经系统疾病中呈现异常的高表达, 如 AD 和脑卒中、脑外伤等。

EGFR-PLC γ 信号通路与 AD 的发病机制相关, 激活 G 蛋白偶联受体, PI3, 释放钙离子, 进而激活下游钙离子信号通路, 从而导致记忆障碍^[22]。Akt 是 PI3K/Akt 信号通路中的关键靶点, 与认知功能障碍和脑缺血缺氧产生的自噬密切相关, 减少凋亡细胞的表达, 激活自噬网络介导的长期神经保护和认知改善作用^[23]。

KEGG 通路结果中, 钙离子信号通路可调节海马神经元钙/钙调素依赖蛋白激酶 2 α (CAMK2A), 三磷酸肌醇受体(IP₃R), 钙调蛋白 1(CALM1)的表达^[24]; HIF-1 通路可调节脑中 HIF-1 α 和 β -分泌酶 1(BACE1)基因表达的下调^[25]; MAPK 通路可调节抗凋亡分子的表达并抑制促凋亡分子的表达^[26]; TNF 通路可影响 TNF- α 和 Bmal1 的蛋白表达量^[27]; PI3K/Akt 通路可调控 β/γ -分泌酶及蛋白水解产物, 进而影响 APP 蛋白水解过程释放 A β 的过程, 诱导糖原合成酶激酶-3(GSK-3 β)的磷酸化, 阻断信号传导^[28]; IL-17 通路可能通过 IL-1 β , IL-6, IL-15, TNF- α 和 IL-17 的表达水平, 抑制细胞凋亡^[27]; RAS 通路可影响 Ang II 和 Ang-(1-7)两种血管紧张素, 从而发挥 RAS 替代轴功能^[29]; VEGF 通路中 VEGF 和乙酰胆碱(ACH)表达含量的升高^[25]。cAMP 通路可通过影响 cAMP, 环磷酸鸟苷(cGMP), 蛋白激酶 A(PKA)和蛋白激酶 C(PKC)的表达^[30]。

跳台实验, Morris 水迷宫, 开场实验均为经典的动物行为学实验, 跳台实验用于分析动物受到电刺激后被动回避性条件反射返回平台, 侧重于考察动物对应激刺激的学习性和遗忘性。Morris 水迷宫实验侧重于研究动物学习与记忆的模型, 利用啮齿类动物避水过程体现动物学习能力, 对周围环境的探索体现空间记忆能力。开场实验观察实验动物在新环境中的自主行为, 评价动物行为和自主活动。在非临床有效性研究中, 行为学实验被广泛用于研究药物对动物学习记忆功能的影响。

本实验旨在综合评价 YZS 对动物记忆调节作

用,跳台实验中YZSR潜伏期弱于YZSD,错误次数高于YZSD;Morris水迷宫定位航行实验中YZSR前4天潜伏期呈线性下降趋势,空间探索实验中YZSR平台滞留时间、运动距离和进入次数弱于YZSD;开场实验中YZSR运动距离、中心时间、边时间均高于YZSD,角时间均弱于YZSD,运动时间高于YZSD,实验结果表明,YZSD能改善记忆障碍模型小鼠的记忆障碍。综合三者行为学实验结果YZSR和YZSD对记忆障碍均有治疗作用。

5 结论

党参与人参作为补益要药,古今名方中均有记载,除拯危救脱证外可用党参替换人参使用;从网络药理学分子机制研究发现YZSR与YZSD治疗记忆障碍存在共性,相同成分相同靶点为党参替换人参提供了理论依据,实验药理学证明YZSD在治疗记忆障碍方面可起到与YZSR相似的治疗效果。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] LACHINI T, LAVARONE A, SENSE V P, et al. Visuospatial memory in healthy elderly, AD and MCI: A review[J]. *Curr Aging Sci*, 2009, 2(1): 43-59

[2] KEWARIN J W, NATTAYAPORN A, NIPON C, et al. Cognitive impairment in myocardial infarction and heart failure[J]. *Acta Physiol*, 2021, 232(1): e13642.

[3] JIANG W X, LIU G, LIU F, et al. Stem cells and vascular dementia: from basic science to the clinic[J]. *Cell Tissue Bank*, 2020(21): 349-360.

[4] 李斌, 谢沛俊, 向劲松, 等. 远志散对阿尔茨海默病大鼠空间认知能力的影响及其机制研究[J]. *中药材*, 2020(9): 2238-2243.

[5] 杨丽霞, 赵婧, 郭亚菲, 等. 生物相容性党参远志散微乳对AD模型小鼠学习记忆的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(4): 1732-1735.

[6] ZHOU F, HE K, GUAN Y, et al. Network pharmacology-based strategy to investigate pharmacological mechanisms of tinosporasinensis for treatment of Alzheimer's disease [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 292(18): e112940.

[7] 严冬梅, 李敏军, 刘秋均. 四君子汤及党参对小鼠神经细胞蛋白质组表达的影响[J]. *时珍国医国药*, 2011, 22(3): 602-603.

[8] 蔡浩斌, 潘华峰, 郑浩涛, 等. 壮精合剂改善东莨菪碱小鼠模型认知功能的机制[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(4): 1372-1375.

[9] 王琳琳, 杨彩梅. 逍遥散对妊娠期抑郁小鼠子代抑郁的效应及其作用机制研究[J]. *世界中西医结合杂*

志, 2021, 16(2): 302-305, 338.

[10] 李伟, 王硕, 王浩, 等. 补肝散对衰老大鼠学习记忆能力及氧化损伤的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(12): 6033-6037.

[11] 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: 823.

[12] 陈茂华, 李艳华, 周继刚, 等. 党参与人参部分作用替换使用的考证及药理分析[J]. *三峡大学学报: 自然科学版*, 2016, 38(5): 110-112.

[13] 王茹, 王培利, 王承龙. 基于网络药理学研究人参调节能量代谢的作用机制[J]. *中华中医药学刊*, 2021, doi: 21. 1546. R. 20210310. 1516. 052.

[14] LING Y Z, ZHANG X W, WANG X, et al. Changes of CaM-CaMK-CREB signaling pathway and related neuron factors in hippocampus of rats after sevoflurane and propofol administration [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(2): 957-967.

[15] 秦鹏飞, 谈陈界, 柴松琦, 等. 小檗碱改善血管性痴呆大鼠学习记忆与P38MAPK通路的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(8): 1968-1970.

[16] YANG M T, KUO T F, CHUNG K F, et al. Authentication, phytochemical characterization and anti-bacterial activity of two artemisia species[J]. *Food Chem*, 2020, 333(15): 127458.

[17] YI P J, ZHANG Z Y, HUANG S Q, et al. Integrated meta-analysis, network pharmacology, and molecular docking to investigate the efficacy and potential pharmacological mechanism of Kai-Xin-San on Alzheimer's disease [J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 932-943.

[18] ROSLYN S T, DHANSAY K, SMITH P, et al. Potent inhibition of CYP1A2 by frutinone A, an active ingredient of the broad spectrum antimicrobial herbal extract from *P. fruticosa* [J]. *Xenobiotica*, 2012, 42(10): 989-1000.

[19] SANCHEZ I L, WIJNGAAREN P V, TROUNCE I A. Amyloid precursor protein-mediated mitochondrial regulation and Alzheimer's disease [J]. *Brit J Clin Pharmacol*, 2019, 176(18): 3464-3474.

[20] BIAN C, ZHU K J, GUO Q, et al. Sex differences and synchronous development of steroid receptor coactivator-1 and synaptic proteins in the hippocampus of postnatal female and male C57BL/6 mice [J]. *Steroids*, 2012, 77(1): 149-156.

[21] KO I G, JIN J J, HWANG L, et al. Adenosine A2A receptor agonist polydeoxyribonucleotide ameliorates short-term memory impairment by suppressing cerebral ischemia-induced inflammation via MAPK

- pathway[J]. PLoS One, 2021, 16(3):e0248689.
- [22] 王国权,周鹏,谢道俊,等. 黄蒲通窍胶囊对阿尔茨海默病大鼠海马EGFR-PLC γ 信号通路的影响[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(9):2165-2171.
- [23] WANG H L, LIU F L, LI R Q, et al. Electroacupuncture improves learning and memory functions in a rat cerebral ischemia/reperfusion injury model through PI3K/Akt signaling pathway activation [J]. Neural Regen Res, 2021, 16(6):1011-1016.
- [24] FAHIMI T F, GHOTBEDDIN Z, TABANDEH M R, et al. Crocin treatment after maternal hypoxia attenuates spatial memory impairment and expression of BACE1 and HIF-1 α in rat offspring brain[J]. Basic Clin Neuro Sci, 2020, 11(4):499-506.
- [25] 马春林,陈杰,崔淑梅,等. 归芪聪志汤及其拆方对VD模型大鼠海马神经元HIF-1 α , VEGF和HO-1表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(15):143-148.
- [26] JAHED F J, RAHBARGHAZI R, SHAFAEI H, et al. Application of neurotrophic factor-secreting cells (astrocyte-Like cells) in the *in-vitro* Alzheimer's disease-like pathology on the human neuroblastoma cells[J]. Brain Res Bull, 2021, 172:180-189.
- [27] 张美娅,王平,游秋云,等. 生慧汤对APP/PS1双转基因痴呆模型小鼠下丘脑区生物钟基因Bmal1及海马IL-6, TNF- α 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(20):7-12.
- [28] MA Y H, YE J Y, ZHAO L, et al. MicroRNA-146a inhibition promotes total neurite outgrowth and suppresses cell apoptosis, inflammation, and STAT1/MYC pathway in PC12 and cortical neuron cellular Alzheimer's disease models[J]. Braz J Med Biol Res, 2021, 54(5):e9665.
- [29] RIBEIRO V T, CORDEIRO T M, FILHA R D, et al. Circulating angiotensin- (1-7) is reduced in Alzheimer's disease patients and correlates with white matter abnormalities: results from a pilot study [J]. Front Neuro sci, 2021, 15:636754.
- [30] 丁国安,余国汉,伍远菲,等. 加味逍遥汤对抑郁大鼠海马cAMP, PKA, PKC的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(4):162-164.

[责任编辑 顾雪竹]