

· 数据挖掘 ·

# 基于中药整合药理学平台探究开心散治疗 AD 的物质基础与作用机制

毕婷婷, 战丽彬\*, 张栋婧

(南京中医药大学基础医学院, 中医脾藏象现代研究实验室, 南京 210023)

**[摘要]** **目的:**探究开心散治疗阿尔茨海默病的“成分-靶点-疾病”相互关系。**方法:**利用中药整合药理学平台 V1.0 收集开心散所含 4 味中药的相关活性成分及潜在靶点,并搜索阿尔茨海默病疾病靶标,对其节点(hubs)进行基因本体数据库和京都基因与基因组百科全书数据库富集分析。**结果:**开心散的 250 个化合物中有 2 877 个靶点与阿尔茨海默病相互关联。其中线粒体三功能酶  $\alpha$  亚基(HADHA), 羟基酰基辅酶 A 脱氢酶(HADH), 甾醇-4- $\alpha$ -羧酸盐 3-脱氢酶(NSDHL)等关键靶标主要通过调控嘌呤代谢、核苷酸代谢、亨廷顿氏病、阿尔茨海默病、神经退行性疾病,氧化磷酸化以及内分泌与代谢性疾病等生物过程,在细胞质、线粒体、三磷酸腺苷结合、线粒体基质等分子反应中发挥其药理作用。**结论:**通过该平台能够预测出开心散治疗阿尔茨海默病的关键靶标及其参与的相关通路,可为深入揭示该复方的物质基础和作用机制提供参考,同时为深入挖掘和开发经典名方开心散提供依据。

**[关键词]** 中药整合药理学平台; 开心散; 阿尔茨海默病; 关键靶标; 嘌呤代谢; 细胞质; 经典名方

**[中图分类号]** R22;R24;R28;C37 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)16-0135-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20190551

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20181115.2209.048.html>

**[网络出版时间]** 2018-11-19 11:41

## Material Basis and Mechanism of Kaixinsan for Treatment of Alzheimer's Disease Based on Integrated Pharmacological Platform of Chinese Medicine

BI Ting-ting, ZHAN Li-bin\*, ZHANG Li-jing

(School of Basic Medical, Modern Research Laboratory of Spleen Visceral Manifestations Theory, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the interrelation of "composition-target-disease" of Kaixinsan on treatment of Alzheimer's disease. **Method:** Through the integrated pharmacological platform of Chinese medicine V1.0, the active ingredients and potential targets of four Chinese herbs in Kaixinsan were collected, disease targets of Alzheimer's disease were searched, and enriched by the gene ontology database and the Kyoto encyclopedia of genes and genomes at hubs. **Result:** Among the 250 compounds of Kaixinsan, 2 877 targets were associated with Alzheimer's disease. The key targets, such as mitochondrial trifunctional enzyme subunit alpha (HADHA), hydroxyacyl coenzyme A dehydrogenase (HADH), sterol-4- $\alpha$ -carboxylate 3-dehydrogenase (NSDHL) and others, played their pharmacological effects mainly through regulating purine and nucleotide metabolism, Huntington's disease, Alzheimer's disease, neurodegenerative diseases, oxidative phosphorylation, and endocrine and metabolic diseases in molecular reactions, such as cytoplasm, mitochondria, adenosine triphosphate binding, and mitochondrial matrix. **Conclusion:** The platform can predict the key targets and related

**[收稿日期]** 20180920(013)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81230084,81730111);江苏高校优势学科建设工程三期项目(中西医结合学科)

**[第一作者]** 毕婷婷,在读博士,从事脾藏象理论及其应用的现代生物学研究,E-mail:20173001@njucm.edu.cn

**[通信作者]** \*战丽彬,教授,博士生导师,从事脾藏象理论及其应用的现代生物学研究,Tel:025-85811569,E-mail:zlbj@njucm.edu.cn

pathways of Kaixinsan for treatment of Alzheimer's disease, which lays the foundation for further revealing material basis and mechanism of this formula, and plays an important role in digging and developing this classic and famous formula.

**[Key words]** integrated pharmacological platform of Chinese medicine; Kaixinsan; Alzheimer's disease; key targets; purine metabolism; cytoplasm; classical famous formulas

阿尔茨海默病(AD)又称老年性痴呆,是一种以记忆和认知功能障碍为主要表现的神经退行性疾病,常见的病理学特征表现为 $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ )积聚于细胞外而形成老年斑(SPs),细胞内 tau 蛋白过度磷酸化形成神经纤维缠结(NFTs),乙酰胆碱递质减少,炎症反应,神经元丢失及淀粉样血管病变等<sup>[1-2]</sup>。随着全球老龄化程度的加重,AD的发病率逐年上升,给家庭和社会带来了严重的负担<sup>[3]</sup>。

开心散始载于唐代孙思邈《备急千金要方》,是一首益智类的经典古方,方药组成为远志、人参各四分,茯苓二两,石菖蒲一两,临床上对于AD的治疗有很好的疗效<sup>[4-8]</sup>。君药人参味甘、微苦,性微温,补心气、安心神;臣药茯苓味甘、淡,性平,宁心安神、健脾利湿;佐药远志味苦、辛,性温,安神益智、行气散郁;使药石菖蒲味辛、苦,性温,开心窍、醒神明<sup>[9]</sup>。诸药相合,共奏补泻同施、标本同治之功。现代药理学研究表明,开心散所含人参<sup>[10-11]</sup>、茯苓<sup>[12]</sup>、远志<sup>[13-15]</sup>和石菖蒲<sup>[16-17]</sup>中的多种成分均具有消除自由基、抗氧化、延缓衰老等功效,能在不同程度上改善行为学表现、影响A $\beta$ 分解代谢并对中枢神经系统有调节作用,从而起到益智作用。通过网络药理学预测分析后发现,开心散中23个化学成分均与环氧酶-2(COX-2)和乙酰胆碱酯酶(AChE)具有潜在结合作用,并可能通过钙信号通路和磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路等发挥生物学效应<sup>[18]</sup>。但网络药理学方法重视中药方剂对机体的生物效应,往往忽视中药物质基础的体内过程研究,未能阐释中药方剂的化学物质实体与机体生命活动的交互规律,存在一定的局限性<sup>[19]</sup>。

整合药理学是中药药理学研究的一个新兴领域,主要用于研究多成分药物与机体相互作用关系、整合规律以及作用原理,自2014年提出以来,在国内外迅速发展。目前,基于中医药大数据和人工智能背景下构建的中药整合药理学平台(TCM-IP, <http://www.tcmip.cn/>)进一步拓展了整合药理学在中医药领域的应用,可为评价中药质量、阐明药物分子机制、研发新药等方面提供强有力的数据和技

术支撑。本研究基于中药整合药理学平台对开心散中的中药成分及其抗AD作用机制进行研究,确认“开心散-化学成分-作用靶标-疾病靶标”的多维度关联性作用网络,以期揭示开心散治疗AD的物质基础与作用机制,为中医药多靶点的治疗特色提供有价值的理论依据。

## 1 材料与方法

**1.1 分析软件** 中药整合药理学平台V1.0,由中国中医科学院中药研究所联合北京大学药学院、中国科学院相关机构构建,目前主要包括中药方剂数据库、中药材数据库、中药成分数据库、疾病/症状靶标数据库;主要功能模块有中药成分识别、毒物动力学(ADME)预测、靶标预测、网络构建与分析、“组-效”关系构建等<sup>[20-21]</sup>。

**1.2 开心散活性成分筛选** 通过中药整合药理学平台收集开心散中的4味中药(人参、茯苓、远志、石菖蒲)中所含有的所有化学成分。

**1.3 中药靶标预测**<sup>[20]</sup> 通过中药整合药理学平台“网络药理学”里的“中药靶标预测”模块,筛选活性成分相关的潜在靶点。该平台目前采用二维结构相似性搜索,结合MACCS分子指纹,并通过Open Babel 2.4.1软件进行化学指纹特征的提取,基于Tanimoto系数定义的相似度计量方法,与美国食品药品监督管理局(FDA)上市药物进行相似性打分,并提取作用靶标。共性靶标越多,说明中药间协同作用可能越强。

**1.4 AD靶标预测**<sup>[20]</sup> 通过中药整合药理学平台收集AD靶标,利用DrugBank数据库、在线《人类孟德尔遗传》(OMIM)数据库、人类表型本体(HPO)数据库、治疗靶点数据库(TTD)以及京都基因与基因组百科全书(KEGG)数据库等生物学资源,以DrugBank数据库为基础,检索与AD相关且已通过FDA认证的药物,通过药物对应的靶标,从而获得AD靶标信息,包括UniProt蛋白数据库标题(UniProt title),UniProt蛋白数据库身份标识号(UniProt ID),基因标记(gene symbol),基因名称(gene name)。

**1.5 网络构建和分析**<sup>[20]</sup> 通过中药整合药理学

平台,以节点连接度(degree)的 2 倍中位数为卡值,选取“开心散-AD”相互作用网络的核心节点(hubs),构建关键节点网络,通过计算 degree,节点紧密度(closeness)和节点介度(betweenness)3 个拓扑特征,选择与 AD 相关的候选疾病靶标,获得“中药方剂-疾病基因”的网络关联图。

**1.6 关键靶标和通路分析** 通过中药整合药理学平台,基于基因本体数据库(GO, <http://www.geneontology.org/>)和 KEGG 数据库(<http://www.genome.jp/kegg/>)提取靶标基因的功能、定位以及参与的通路,计算并构建“中药方剂-中药组成-化学成分-关键靶标-相关通路”网络图。

## 2 结果

**2.1 开心散的化学成分及预测靶标** 收集了开心散中 4 味中药的药物成分及预测靶标,结果显示当相似性分数设置为  $\geq 0.8$  分时,开心散中化学成分共 250 个,其中人参 158 个、茯苓 33 个、远志 41 个、石菖蒲 18 个;预测靶标数量共 2 877 个,其中人参 2 000 个、茯苓 747 个、远志 128 个、石菖蒲 2 个,见表 1。

表 1 开心散的“中药-成分-靶标”基本信息

Table 1 Basic information of "traditional Chinese medicine-composition-target" of Kaixinsan 个

中药	成分数量	预测靶标数量
人参	158	2 000
茯苓	33	747
远志	41	128
石菖蒲	18	2

**2.2 开心散中单味中药之间的共有靶标分析** 计算开心散中单味中药之间的共有靶标数,结果显示开心散所含的 4 味中药之间均具有不同数目的共同靶标,人参与茯苓的共有靶标 78 个、人参与远志的共有靶标 72 个、人参与石菖蒲的共有靶标 1 个、茯苓与远志的共有靶标 2 个,见表 2。

表 2 开心散中单味中药之间的共有靶标数量

Table 2 Number of common targets between single herbs in Kaixinsan 个

中药	人参	茯苓	远志	石菖蒲
人参	-	78	72	1
茯苓	78	-	2	0
远志	72	2	-	0
石菖蒲	1	0	0	-

**2.3 开心散与 AD 的候选靶标及对应中药化合物信息** 通过计算 degree, closeness, betweenness 共 3 个拓扑特征,筛选开心散用于治疗 AD 的关键靶标及其对应的中药化合物编号,其中数值  $P$  较小的前 10 位分别为线粒体三功能酶  $\alpha$  亚基(HADHA),羟酰基辅酶 A 脱氢酶(HADH),甾醇-4- $\alpha$ -羧酸盐 3-脱氢酶(NSDHL),酒精脱氢酶 1A (ADH1A),脂肪醛脱氢酶 3 家族成员 A2 (ALDH3A2),葡萄糖激酶(GCK),酒精脱氢酶 1C (ADH1C),焦磷酸酶/磷酸二酯酶 1 (ENPP1),胞浆-5'-核苷酸酶-II (NT5C2),钠/钾离子转运三磷酸腺苷(ATP)酶  $\alpha 1$  肽(ATP1A1)。见表 3 和图 1。

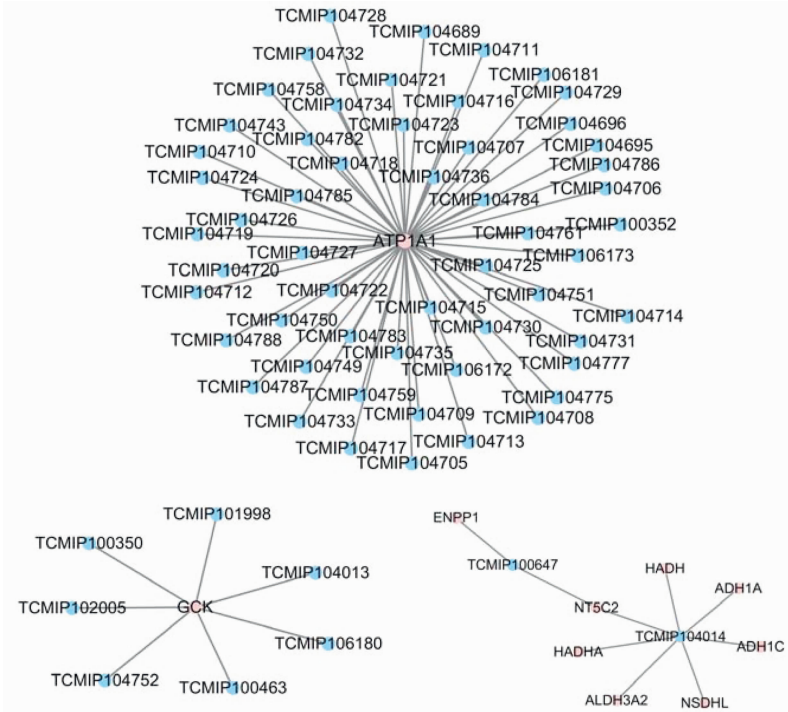
表 3 开心散治疗 AD 的关键靶标及其相关网络拓扑特征参数值

Table 3 Key targets of Kaixinsan for treatment of Alzheimer's disease and their associated network topological parameters

类型	关键靶标	连接度	紧密度	介度
共同靶标	HADHA	132.00	0.59	8.81
共同靶标	HADH	122.00	0.58	11.84
共同靶标	NSDHL	110.00	0.56	14.98
共同靶标	ADH1A	98.00	0.53	2.47
共同靶标	ALDH3A2	88.00	0.52	3.15
预测药物靶标	GCK	75.00	0.52	3.28
共同靶标	ADH1C	72.00	0.52	3.05
预测药物靶标	ENPP1	71.00	0.51	2.53
预测药物靶标	NT5C2	68.00	0.51	3.06
预测药物靶标	ATP1A1	68.00	0.51	1.93

**2.4 开心散化学成分靶标分析** 在收集到了开心散药物靶标与 AD 相关疾病靶标之后,基于中药整合药理学平台进行开心散与 AD 相互作用的 hubs 网络构建,见图 2。

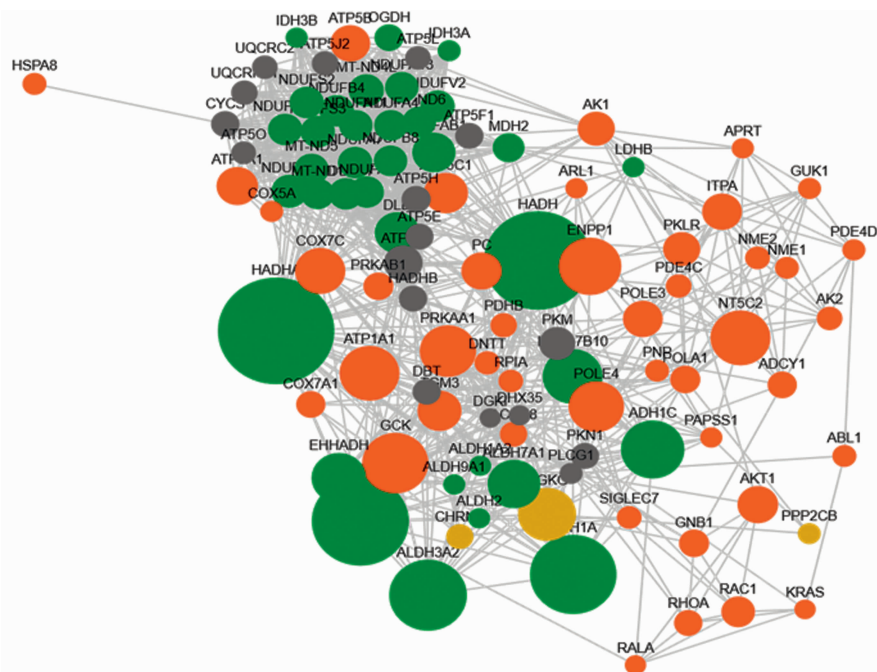
**2.5 开心散治疗 AD 关键靶标的 GO 和 KEGG 通路富集分析** 通过对关键靶标进行 GO 富集分析及 KEGG 通路分析,分别筛选开心散用于治疗 AD 的生物过程和信号通路,其中 GO 富集分析所得关键靶点数值  $P$  较小的前 10 位为细胞质,线粒体,ATP 结合,细胞外外泌体(extracellular exosomes),线粒体基质,线粒体电子传递,线粒体内膜,线粒体呼吸链复合物 I,烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)脱氢酶(泛醌)活性[NADH dehydrogenase (ubiquinone) activity],细胞膜;KEGG 富集分析所得通路数值  $P$  较小的前 10 位为嘌呤代谢、核苷酸代谢、亨廷顿氏病、阿尔茨海默病、神经退行性疾病、非酒精性脂肪肝、帕金森病、氧化磷酸化、内分泌系统、内分泌与



粉色为开心散治疗 AD 的关键靶标,蓝色为关键靶标所对应的化合物编号

图 1 开心散治疗 AD 的关键靶标所对应的化合物信息

Fig.1 Compound information corresponding to key targets of Kaixinsan in treatment of Alzheimer's disease



红色代表预测药物靶标,黄色代表已知疾病靶标,绿色代表共同靶标,灰色代表其他,靶点大小代表拓扑特征参数值大小

图 2 开心散治疗 AD 的关键靶标的 hubs 关联网络

Fig.2 Hubs associated network among key targets of Kaixinsan for treatment of Alzheimer's disease

代谢性疾病,见表 4,5。

2.6 开心散治疗 AD 的多维网络关系分析 基于中药整合药理学平台绘制开心散治疗 AD 的“核心

成分-关键靶标-主要通路”多维网络关系图,见图 3。

### 3 讨论

由于中药方剂的成分复杂,中药组方所产生的

表 4 开心散治疗 AD 关键靶标的 GO 富集分析

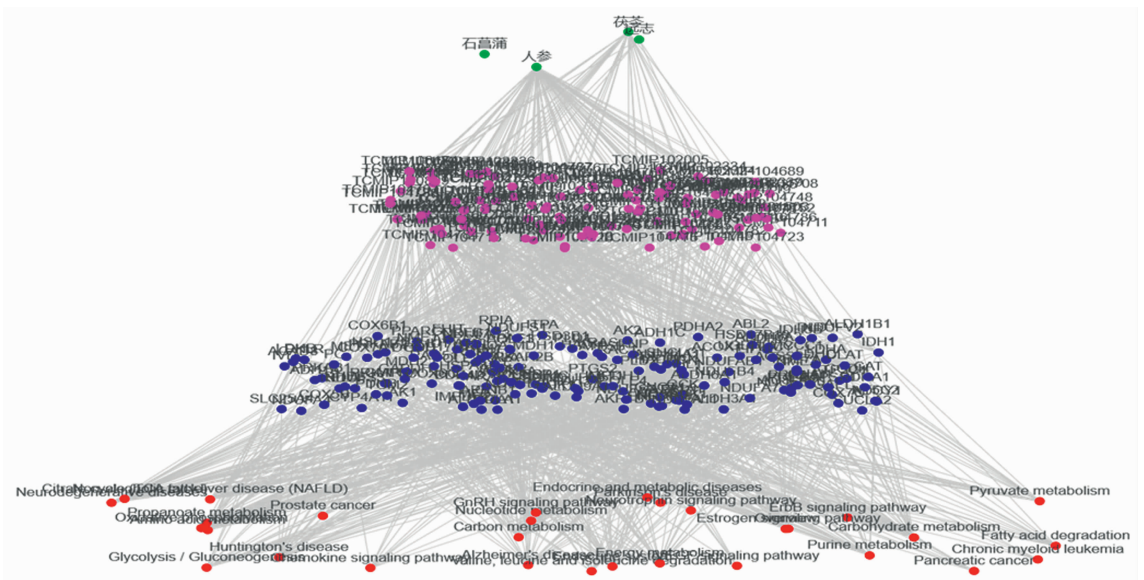
Table 4 GO enrichment analysis of key targets of Kaixinsan for treatment of Alzheimer's disease

ID	条目	数目/个	P
GO:0005829	细胞质	624	$1.74 \times 10^{-135}$
GO:0005739	线粒体	275	$5.77 \times 10^{-68}$
GO:0005524	ATP 结合	301	$3.77 \times 10^{-65}$
GO:0070062	细胞外分泌体	416	$5.64 \times 10^{-53}$
GO:0005759	线粒体基质	116	$3.84 \times 10^{-50}$
GO:0006120	线粒体电子传递	46	$4.18 \times 10^{-49}$
GO:0005743	线粒体内膜	127	$1.68 \times 10^{-45}$
GO:0005747	线粒体呼吸链复合物 I	44	$7.43 \times 10^{-45}$
GO:0008137	NADH 脱氢酶(泛醌)活性	43	$1.05 \times 10^{-44}$
GO:0016020	细胞膜	295	$2.86 \times 10^{-39}$

表 5 开心散治疗 AD 的关键靶标的 KEGG 通路富集分析

Table 5 KEGG pathway analysis of key targets of Kaixinsan for treatment of Alzheimer's disease

ID	条目	数目/个	P
hsa00230	嘌呤代谢	113	$5.37 \times 10^{-49}$
#	核苷酸代谢	118	$1.07 \times 10^{-43}$
hsa05016	亨廷顿氏病	109	$3.33 \times 10^{-41}$
hsa05010	阿尔茨海默病	99	$7.09 \times 10^{-37}$
#	神经退行性疾病	152	$2.69 \times 10^{-36}$
hsa04932	非酒精性脂肪肝	91	$5.00 \times 10^{-35}$
hsa05012	帕金森病	87	$5.81 \times 10^{-34}$
hsa00190	氧化磷酸化	78	$5.52 \times 10^{-29}$
#	内分泌系统	219	$1.95 \times 10^{-27}$
#	内分泌与代谢性疾病	108	$4.9 \times 10^{-27}$



绿色代表中药,紫色代表成分,蓝色代表关键靶靶,红色代表通路

图 3 开心散“核心成分-关键靶标-主要通路”的多维网络关联

Fig.3 Multidimensional network of "core components-key targets-main pathways" of Kaixinsan

药效不是药物各自药效的简单相加,而是会产生复杂的协同生物效应。中药整合药理学平台以中医药大数据为支撑,将中药学、药理学、药代动力学、计算机学等多学科交叉融合,打破了“一个药物、一个靶标、一种疾病”的传统理念,为中药方剂物质实体与机体交互作用规律提供了多层次、多环节整合研究的思路与方法,不仅可以用于中药方剂的功效评价、分子作用机制分析、临床配伍规律探讨等方面,还可以探索中药方剂多成分组合药物的研发。

本研究基于中药整合药理学平台,从开心散中筛选得出了 250 个候选活性分子,预测相应的靶点有 2 877 个,其中人参与茯苓、人参与远志的共有靶

标分别为 78,72 个,说明开心散君药与臣药、佐药之间具有较强的协同或拮抗相互作用关系,符合方剂的组方规律。据统计,开心散 4 味中药在治疗痴呆类疾病中均为使用频次较高的药物<sup>[22]</sup>,且通过关联分析,4 种药物为治疗老年性痴呆常用配伍<sup>[23]</sup>。人参与茯苓甘淡相配,相使配对,通补皆俱;人参与远志、人参与石菖蒲甘辛相配,相使配对,通补皆俱;茯苓与远志、茯苓与石菖蒲淡辛相配,相使配对,通利皆俱;远志与石菖蒲同气相求,相须配对,调节心肾,协同增效;均为治疗老年性痴呆出现频次较高的药对<sup>[5,24]</sup>。

现代药理学研究表明,人参主要成分为人参

皂苷类,茯苓主要成分为多糖类,远志主要成分为皂苷类、糖酯类,石菖蒲主要成分为挥发油( $\alpha$ -细辛醚和 $\beta$ -细辛醚等)<sup>[25-26]</sup>。这些活性成分具有神经保护、抗痴呆、改善学习记忆能力、抗氧化应激等作用。进一步以这些活性成分和靶点构建出相应的多靶点网络模型,通过网络分析,发现开心散治疗 AD 的关键靶标主要为 HADHA, HADH, NSDHL, ADH1A, ALDH3A2, GCK, ADH1C, ENPP1, NT5C2, ATP1A1。其中 HADHA, HADH, NSDHL, ADH1A, ALDH3A2, ADH1C 作为开心散治疗 AD 的共同靶标,与君药人参中化学成分结构相似的 ATP 紧密相关,提示人参作为开心散的君药可能发挥了主要的药效作用。而 GCK, ENPP1, NT5C2, ATP1A1 作为开心散治疗 AD 的预测药物靶标,与君药人参和佐药远志中化学成分结构相似的多种糖类、皂苷类化合物密切相关,推测原因可能是开心散用于治疗 AD 时,药物配伍主次发生了改变,人参-远志药对发挥了更重要的协同作用。

近年来研究发现,ATP 作为线粒体的能量载体,主要影响细胞的增殖、分化、迁移和凋亡,且 ATP 的功能并不局限在细胞内部,还能被释放到细胞外空间,作为神经递质参与外周和中枢神经系统中神经细胞的信息交流。线粒体功能障碍导致糖类代谢紊乱,引起氧化应激、慢性炎症、突触丢失等,造成神经元损伤,加速了 AD 的发展进程。同时,通过 GO 富集分析和 KEGG 通路分析结果可知,开心散中关键靶标主要通过调控嘌呤代谢、核苷酸代谢、亨廷顿氏病、神经退行性疾病、氧化磷酸化以及内分泌与代谢性疾病等生物过程,在细胞质、线粒体、线粒体基质等分子反应中发挥其药理作用,从而对 AD 的治疗起调节作用。研究表明,嘌呤代谢过程影响认知功能<sup>[27]</sup>,神经退行性疾病中存在核苷酸代谢障碍<sup>[28]</sup>,其生物学过程均与能量代谢密切相关,主要影响细胞及线粒体的结构和功能。糖类代谢是机体主要的能量来源之一,具有调节细胞活动的重要功能,脑内糖代谢紊乱会严重影响认知功能;人参皂苷具有抗组织氧化、促进脑内活性氧自由基的清除的作用,抑制细胞凋亡,从而恢复大脑的认知能力<sup>[29]</sup>;远志皂苷通过改善线粒体氧化应激水平,发挥抗炎作用,产生脑保护的作用,从而增强 AD 的认知功能<sup>[30]</sup>。综上所述,开心散治疗 AD 时主要化学成分是通过多靶点、多途径发挥药理学作用。

上述预测靶点,GO 富集分析和 KEGG 通路注释分析的结果与已知文献报道的药理作用大部分相

吻合,说明预测靶点的准确性较好,可为进一步阐释开心散的药理作用机制提供科学依据。但本文结果与网络药理学分析结果(开心散中化学成分结合 COX-2 和 AChE 靶点,通过钙信号通路和 PI3K/Akt 信号通路治疗 AD)有所不同,原因可能是本研究仅基于中药整合药理学平台进行预测,其结果与平台内涵盖的数据库收录量相关,由于数据库的选择不同,经过多个步骤的筛选,所获得的开心散“核心成分-关键靶标-主要通路”多维网络关联会有所不同。然而对于所得“成分-靶点-疾病”结果不同,亦说明了中药是通过多成分、多靶点、多通路来治疗疾病,为中医药防治 AD 提供了不同的研究方向,但开心散治疗 AD 的物质基础及作用机制等仍需进一步的实验验证。

#### [参考文献]

- [1] Shinohara M, Fujioka S, Murray M E, et al. Regional distribution of synaptic markers and APP correlate with distinct clinicopathological features in sporadic and familial Alzheimer's disease [J]. *Brain*, 2014, 137 (Pt5):1533-1549.
- [2] 罗嘉楠,马丁丁,黄晏,等.类叶升麻苷对 APP/PS1 双转基因小鼠行为学和抗氧化能力的影响[J]. *中药药理与临床*, 2016, 32(6):56-60.
- [3] Sosa-Ortiz A L, Acosta-Castillo I, Prince M J. Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease[J]. *Arch Med Res*, 2012, 43(8):600-608.
- [4] 杨依,桑旭星,方芳.开心散活性成分及药理作用研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(6):1420-1424.
- [5] 刘根,贺文彬,赵子强,等.基于中医传承辅助平台对老年性痴呆防治方剂核心药物组合的筛选研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(7):223-228.
- [6] 赵海霞,周小江,胡园,等.6种开心散类方对不同物质损伤神经细胞的保护作用[J]. *中国中药杂志*, 2012, 37(22):3472-3476.
- [7] 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.
- [8] YAN L, HU Q, Mak M S, et al. A Chinese herbal decoction, reformulated from Kai-Xin-San, relieves the depression-like symptoms in stressed rats and induces neurogenesis in cultured neurons [J]. *Sci Rep*, 2016, doi:10.1038/srep30014.
- [9] 臧彩霞,鲍秀琦,孙华,等.中药复方治疗阿尔茨海默

- 症的研究进展[J]. 中药药理与临床, 2016, 32(4): 157-161.
- [10] WANG Y, KAN H, YIN Y, et al. Protective effects of ginsenoside Rg1 on chronic restraint stress induced learning and memory impairments in male mice [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2014, 120:73-81.
- [11] Lee C H, Kim J M, Kim D H, et al. Effects of Sun ginseng on memory enhancement and hippocampal neurogenesis [J]. *Phytother Res*, 2013, 27(9): 1293-1299.
- [12] 高冰冰, 徐淑萍, 刘新民, 等. 开心散与去茯苓开心散改善拟AD动物学习记忆作用比较[J]. 中国比较医学杂志, 2010, 20(7): 57-62.
- [13] 姚允怡, 孙黎, 薛建红, 等. 远志醇提取物改善阿尔茨海默病小鼠病理学的研究[J]. 山东大学学报: 医学版, 2012, 50(11): 11-17.
- [14] 王琦, 刘瑜琦. 中药远志对阿尔茨海默病的病理作用机制[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(2): 505-509.
- [15] 郭俊和, 陈云波, 魏刚, 等. 石菖蒲活性成分及其不同比例配伍对痴呆小鼠学习记忆功能的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2012, 23(2): 144-147.
- [16] 陈庆林, 陈勤, 金蓓蓓. 远志皂苷对AD小鼠学习记忆能力及中枢胆碱能系统标志酶活性的影响[J]. 中药药理与临床, 2011, 27(3): 33-36.
- [17] 王睿, 费洪新, 李晓明, 等. 石菖蒲的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(7): 1606-1610.
- [18] 时悦, 姚璿珈, 蔺莹, 等. 基于网络药理学的开心散治疗阿尔茨海默病的作用机制分析[J]. 药学学报, 2018, 53(9): 1458-1466.
- [19] 许海玉, 杨洪军. 整合药理学: 中药现代研究新模式[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(3): 357-362.
- [20] 张栎婧, 战丽彬. 基于整合药理学平台探究参苓白术散治疗2型糖尿病的物质基础和作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(21): 157-162.
- [21] 章轶立, 魏戌, 谢雁鸣, 等. 基于整合药理学策略探究补肾活血法治疗骨质疏松症作用机制——以补骨脂-三七药对为例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(21): 163-169.
- [22] May B H, LU C, LU Y, et al. Chinese herbs for memory disorders: a review and systematic analysis of classical herbal literature [J]. *J Acupunct Meridian Stud*, 2013, 6(1): 2-11.
- [23] 林森, 路杰, 宋堃, 等. 基于数据挖掘的治疗老年性痴呆中药组方配伍研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2015, 22(5): 41-44.
- [24] 闫敬来, 陈燕清. 历代文献中医药治疗老年痴呆常用药对研究[J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(7): 1495-1496.
- [25] Reeru M, Chiranjivi T, 汪娜, 等. 开心散乙醇提取物中远志皂苷的入血成分及体内代谢产物分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(19): 118-123.
- [26] 张静, 穆丽华, 赵润清, 等. 高效液相色谱法同时测定开心散提取物中3种主要成分的含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(4): 65-68.
- [27] Cutler R G, Camandola S, Malott K F, et al. The role of uric acid and methyl derivatives in the prevention of age-related neurodegenerative disorders [J]. *Curr Top Med Chem*, 2015, 15(21): 2233-2238.
- [28] Toczek M, Kutryb-Zajac B, Zukowska P, et al. Changes in cardiac nucleotide metabolism in Huntington's disease [J]. *Nucleos Nucleot Nucl*, 2016, 35(10/12): 707-712.
- [29] 白卫国, 张仰君, 徐凯, 等. 人参提取物治疗阿尔茨海默病药理作用及机制研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(9): 126-129.
- [30] 贾皓, 庞晓丛, 赵赢, 等. 远志治疗阿尔茨海默病的网络药理学作用机制[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(4): 398-404.

[责任编辑 刘德文]