

中图分类号: R969.3; R259 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)20-0058-07  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.20.013



# 当归补血汤治疗血管性痴呆作用机制网络药理学研究\*

刘宗欣<sup>1</sup>, 李孟韩<sup>1</sup>, 万婷<sup>2</sup>, 陈兴华<sup>2Δ</sup>

(1. 广州中医药大学第一临床医学院, 广东 广州 510405; 2. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405)

**摘要:**目的 探讨当归补血汤治疗血管性痴呆(VD)的作用机制。方法 检索中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)获取当归补血汤活性成分, 预测其作用靶点, 利用 GeneCards、OMIM 数据库获取 VD 的疾病靶点; 采用 R 3.6.1 软件获得共有靶点, 利用 Cytoscape 3.7.2 软件构建成分-共有靶点网络, 并筛选核心成分; 通过 String 数据库构建共有靶点蛋白相互作用(PPI)网络, 采用 R 3.6.1 软件筛选核心靶点和关键靶点, 对共有靶点进行基因本体论(GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析; 采用 AutoDock Vina 1.1.2 软件对核心成分与关键靶点进行分子对接。结果 共获得当归补血汤活性成分 22 个(当归 2 个、黄芪 20 个), 作用靶点 142 个, 疾病靶点 3 414 个, 共有靶点 81 个。成分-共有靶点网络共获得毛蕊异黄酮、芒柄花素、异鼠李素等 7 个核心成分。PPI 网络分析共获得丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1(AKT1)、雌激素受体 1、过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ (PPAR $\gamma$ ) 等 10 个核心靶点, 以及 AKT1、血红素加氧酶 1(HMOX1)、丝裂原活化蛋白激酶 8(MAPK8)、丝裂原活化蛋白激酶 14(MAPK14)、PPAR $\gamma$ 、信号转导与转录激活因子 1(STAT1) 6 个关键靶点。GO 功能富集分析涉及条目包括生物过程 1 404 个, 细胞组成 53 个, 分子功能 130 个。KEGG 通路富集分析共涉及通路 161 条, 主要包括脂质和动脉粥样硬化通路、流体剪切应力和动脉粥样硬化通路等。分子对接结果表明, 芒柄花素与 AKT1, 槲皮素与 HMOX1 和 STAT1, 异鼠李素与 MAPK8, MAPK14, PPAR $\gamma$  结合能较高。结论 当归补血汤活性成分可能通过作用于多个 VD 靶点相关通路, 调控氧化应激损伤机制或细胞死亡, 从而缓解或逆转受损细胞的氧化应激过程。

**关键词:** 当归补血汤; 血管性痴呆; 网络药理学; 分子对接; 作用机制

## Mechanism of Danggui Buxue Decoction in the Treatment of Vascular Dementia Based on Network Pharmacology

LIU Zongxin<sup>1</sup>, LI Menghan<sup>1</sup>, WAN Ting<sup>2</sup>, CHEN Xinghua<sup>2</sup>

(1. The First Clinical Medical School, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong, China 510405; 2. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong, China 510405)

**Abstract: Objective** To investigate the mechanism of Danggui Buxue Decoction in the treatment of vascular dementia (VD). **Methods** The active ingredients of Danggui Buxue Decoction were obtained by the Traditional Chinese Medicine System Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP), the related targets were predicted, and the VD disease targets were obtained by the GeneCards and OMIM databases. The common targets were obtained by the R 3.6.1 software, the ingredient-common target network was constructed by the Cytoscape 3.7.2 software, and the core ingredients were screened. A protein-protein interaction (PPI) network of common targets was constructed by the String database, the core and key targets were screened by the R 3.6.1 software. The Gene Ontology (GO) functional enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were performed on the common targets. The molecular docking of core ingredients with key targets was performed by the AutoDock Vina 1.1.2 software. **Results** A total of 22 active ingredients of Danggui Buxue Decoction (two from Angelicae Sinensis Radix and 20 from Astragali Radix), 142 targets, 3 414 disease targets and 81 common targets were obtained. The ingredient-common target network showed that there were seven core ingredients such as calycosin, formononetin and isorhamnetin. PPI network showed that there were ten core targets such as serine/threonine protein kinase 1 (AKT1), estrogen

\*基金项目: 国家自然科学基金[82104757]。

第一作者: 刘宗欣, 女, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向为脑血管疾病后遗症的针灸治疗, (电子信箱)lzx\_gzucm@163.com。

Δ通信作者: 陈兴华, 男, 博士, 主任医师, 研究方向为神经系统疾病的针灸治疗, (电子信箱)chenxinghua@gzucm.edu.cn。

Grade, and Timing in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors[J]. JAMA Network Open, 2019, 2(9): e1911519.

[26] ABDAYEM P, PLANCHARD D. Safety of current immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer [J]. Expert Opinion on Drug Safety, 2021, 20(6): 651-667.

[27] DOLLADILLE C, EDERHY S, SASSIER M, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Rechallenge After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer[J]. JAMA Oncology, 2020, 6(6): 865-871.

[28] KOU L, WEN Q, XIE X, et al. Adverse events of immune checkpoint inhibitors for patients with digestive system cancers: A systematic review and meta-analysis [J]. Frontiers in Immunology, 2022, 13: 1013186.

(收稿日期: 2023-02-23; 修回日期: 2023-06-11)

receptor 1, peroxisome proliferator - activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) and six key targets including AKT1, heme oxygenase 1 (HMOX1), mitogen - activated protein kinase 8 (MAPK8), mitogen - activated protein kinase 14 (MAPK14), PPAR $\gamma$ , signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1). GO functional enrichment analysis showed that there were 1 404 biological processes, 53 cellular components and 130 molecular functions. KEGG pathway enrichment analysis showed that there were 161 pathways such as lipid and atherosclerosis pathway, fluid shear stress and atherosclerosis pathway. Molecular docking showed that the binding energy of formononetin with AKT1, quercetin with HMOX1, STAT1, isorhamnetin with MAPK8, MAPK14 and PPAR $\gamma$  was high. **Conclusion** The active ingredients of Danggui Buxue Decoction may regulate oxidative stress injury mechanism or cell ferroptosis by acting on multiple VD - target related pathways, thereby alleviating or reversing the oxidative stress process of damaged cells.

**Key words:** Danggui Buxue Decoction; vascular dementia; network pharmacology; molecular docking; mechanism

血管性痴呆(VD)是由脑血管病变导致慢性脑区低灌注引起的认知功能障碍综合征,发病率高<sup>[1]</sup>,严重影响患者的生活质量。虽然控制致病性脑血管疾病危险因素、抗血小板聚集、抗凝等措施可预防VD<sup>[2]</sup>,但该病尚无获批的特效治疗药物。VD可由氧化应激、炎症反应、突触改变及遗传等多种因素导致<sup>[3]</sup>,其发病机制与神经元的自噬、变性、凋亡、坏死、氧化应激反应等有关,发病过程涉及磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)、核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)、细胞铁死亡等信号通路<sup>[4-7]</sup>。有研究表明,细胞铁死亡在认知障碍相关疾病的发病过程中有重要作用<sup>[8]</sup>。中医认为,痴呆由髓减脑消、神机失用所致,其中气血亏虚是主要病机。当归补血汤是中医经典补血方剂,始载于《陈素庵妇科补解》。该方剂治疗认知障碍相关疾病疗效明显<sup>[9]</sup>,具有抗动脉粥样硬化<sup>[10]</sup>、抗氧化<sup>[11]</sup>及神经保护作用<sup>[12]</sup>,其作用机制可能与氧化应激及细胞铁死亡等相关。本研究中利用网络药理学及分子对接技术,探讨了当归补血汤治疗VD的作用机制,以期为VD患者的临床用药提供参考。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 当归补血汤活性成分及靶点获取

以“黄芪”“当归”“huangqi”“danggui”为关键词,检索中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <https://tcmsp-e.com/tcmsp.php>),以口服生物利用度(OB)>30%、药物类药性(DL)>0.18为条件筛选活性成分;通过TCMSP数据库获取相关靶点,利用Uniprot数据库(<https://www.uniprot.org>)查询对应基因,采用Perl 5.26.3软件对靶点基因进行注释。

### 1.2 VD靶点获取

以“vascular dementia”为关键词,分别检索GeneCards数据库(<https://geneacart.genecards.org>)、OMIM数据库(<https://www.omim.org>),获取VD靶点基因,建立疾病基因数据集。

### 1.3 成分-共有靶点网络构建

将成分靶点和疾病靶点导入R 3.6.1软件,获得共有靶点。采用Perl软件对成分和共有靶点进行一一映

射,利用Cytoscape 3.7.2软件对映射结果进行拓扑计算,构成分-共有靶点网络。根据导出数据文件,对各成分与共有靶点的相互作用数量(即边数)进行排序,筛选边数>15的成分为核心成分。

### 1.4 蛋白相互作用(PPI)网络构建

将共有靶点导入String数据库(<https://cn.string-db.org>),种属选择“homo sapiens”,最低相互作用阈值设为中等(medium confidence, 0.400),隐藏游离节点,其他参数保持默认设置,构建PPI网络。导出.tsv文件,采用R 3.6.1软件对节点、边数、度值进行循环计算,以各条件均大于中位值的基因对应的蛋白为核心靶点。对核心靶点的度值排序,选取度值大于40的靶点为关键靶点。

### 1.5 富集分析

将共有靶点输入R3.6.1软件进行基因本体论(GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。利用Bioconductor软件包中的“org.Hs.eg.db”“colorspace”“stringi”“ggplot2”“DOSE”“clusterProfiler”“enrichplot”绘图包,设置 $P < 0.05$ ,分别计算富集的基因数目,选取 $P$ 值排名前20的GO功能富集分析结果绘制柱状图;选取排名前30的KEGG通路富集分析结果绘制气泡图。

### 1.6 分子对接验证

通过RCSB数据库(<http://www.rcsb.org>)下载关键靶点结构,采用PyMOL 2.3.0软件去除蛋白结晶水、原始配体;根据核心成分小分子的CAS号,从PubChem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)中下载SDF格式的3D结构,导入ChemBio3D Ultra 14.0软件进行能量最小化,将Minimum RMS Gradient设置为0.001,将小分子结构保存为.mol2格式。将处理后的关键靶点和核心成分文件分别导入AutoDock Tools 1.5.6软件处理,将结果保存为pdbqt格式。采用POCASA 1.1在线工具(<http://altair.sci.hokudai.ac.jp/g6/service/pocasa/>)预测蛋白结合位点,采用AutoDock Vina 1.1.2软件进行分子对接,采用PyMOL 2.3.0软件分析相互作用模

式,并计算结合能。

## 2 结果

### 2.1 当归补血汤活性成分与靶点

共获得活性成分22个(当归2个,黄芪20个),详见表1;作用靶点1807个(当归864个,黄芪943个),剔除重复后为142个。VD靶点3414个。

表1 当归补血汤活性成分

Tab.1 Active ingredients of Danggui Buxue Decoction

MOL编码	活性成分	OB(%)	DL	来源
MOL000379	9,10-二甲氧基紫檀烷-3-O-β-D-葡萄糖苷	36.74	0.92	黄芪
MOL000033	(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-[ (2R,5S)-5-丙烷-2-酰基-2-yl]-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-十二氢-1H-环戊二烯[a]-3-醇	36.23	0.78	黄芪
MOL000211	桦木酸甲酯	55.38	0.78	黄芪
MOL000449	豆甾醇	43.83	0.76	当归
MOL000358	β-谷甾醇	36.91	0.75	当归
MOL000296	常春藤皂苷元	36.91	0.75	黄芪
MOL000433	阿魏酸	68.96	0.71	黄芪
MOL000374	5'-羟基异牡蛎醇-2',5'-二-O-葡萄糖苷	41.72	0.69	黄芪
MOL000387	联苯双酯	31.10	0.67	黄芪
MOL000439	异麦芽酚-7,2'-二-O-葡萄糖苷	49.28	0.62	黄芪
MOL000442	1,7-二羟基-3,9-二甲氧基紫檀素	39.05	0.48	黄芪
MOL000371	3,9-二-O-美迪紫檀苷	53.74	0.48	黄芪
MOL000380	(6aR,11aR)-9,10-二甲氧基-6a,11a-二氢-6H-苯并呋喃并[3,2-c]铬-3-醇	64.26	0.42	黄芪
MOL000354	异鼠李素	49.60	0.31	黄芪
MOL000378	7-O-甲基异黏菌素醇	74.69	0.30	黄芪
MOL000398	异黄酮	109.99	0.30	黄芪
MOL000239	木犀草素	50.83	0.29	黄芪
MOL000098	槲皮素	46.43	0.28	黄芪
MOL000438	(3R)-3-(2-羟基-3,4-二甲氧基苯基)铬-7-醇	67.67	0.26	黄芪
MOL000417	毛蕊异黄酮	47.75	0.24	黄芪
MOL000422	山柰酚	41.88	0.24	黄芪
MOL000392	芒柄花素	69.67	0.21	黄芪

### 2.2 成分-共有靶点网络

共获得共有靶点81个(见图1),成分-共有靶点网络见图2。共160个节点、354条边。共获得18个与VD有关的活性成分(黄芪16个、当归2个),7个核心成分(3,9-二-O-美迪紫檀苷、7-O-甲基异黏菌素醇、毛蕊异黄酮、芒柄花素、异鼠李素、山柰酚及槲皮素)。

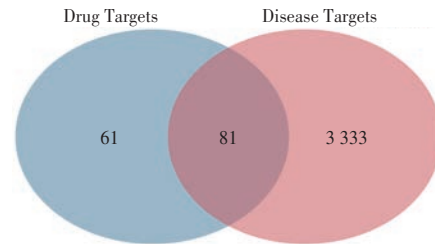


图1 药物-疾病靶点维恩图

Fig.1 Venn diagram of drug-disease targets

### 2.3 PPI网络

PPI网络见图3,共38个节点,203条边,平均度值为5.01。共获得丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶1(AKT1)、雌激素受体1(ESR1)、过氧化物酶体增殖物激活受体γ(PPARγ)、丝裂原活化蛋白激酶14(MAPK14)、信号转导与转录激活因子1(STAT1)、血红素加氧酶1(HMOX1)、白细胞介素4(IL-4)、RELA原癌基因、细胞间黏附分子1(ICAM1)、丝裂原活化蛋白激酶8(MAPK8)10个核心靶点,经度值筛选后,共获得6个关键靶点,即AKT1, HMOX1, MAPK8, MAPK14, PPARγ, STAT1。

### 2.4 富集分析

GO功能富集分析获得生物过程(BP)1404个条目,细胞组成(CC)53个条目,分子功能(MF)130个条目。P值排名前20的富集条目见图4。其中,BP主要包括源性刺激应答、缺氧反应、血管管径调节等;CC主要包括筏膜、突触膜及其前后膜组成部分等;MF主要包括核受体活动、配体激活的转录因子活性、G蛋白耦联胺类受体

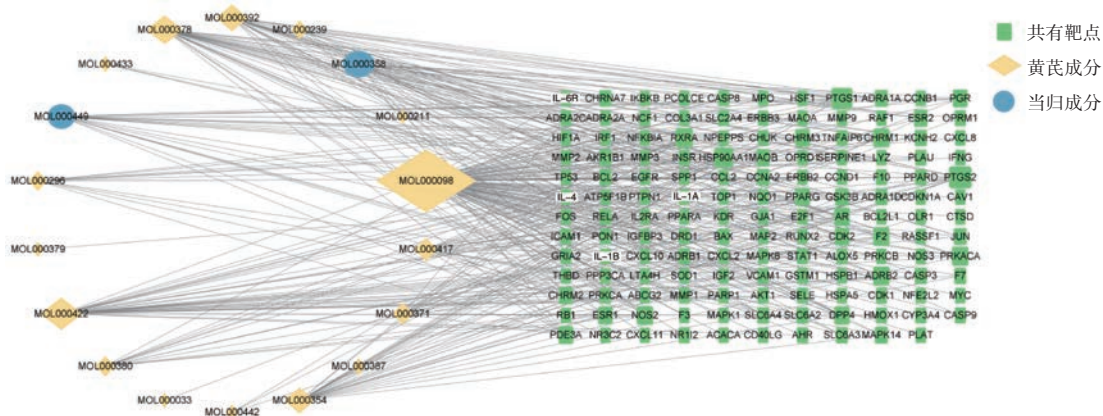


图2 当归补血汤治疗血管性痴呆成分-共有靶点网络

Fig.2 Ingredient-common target network of Danggui Buxue Decoction in the treatment of VD

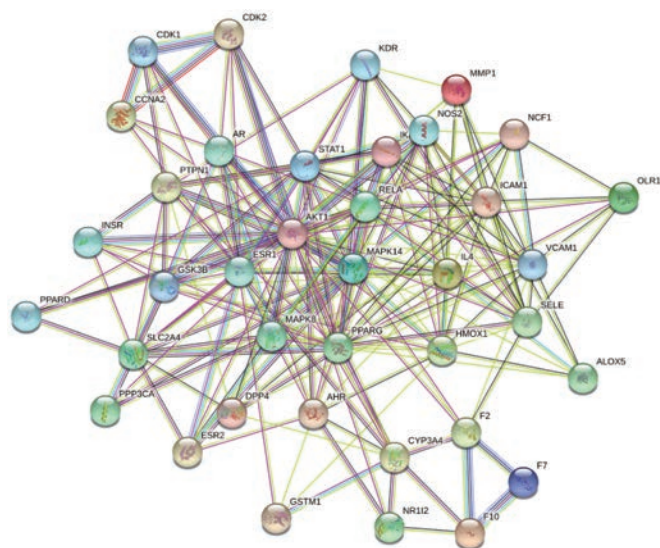


图3 当归补血汤治疗血管性痴呆共有靶点的蛋白相互作用网络  
Fig. 3 PPI network of common targets of Danggui Buxue Decoction in the treatment of VD

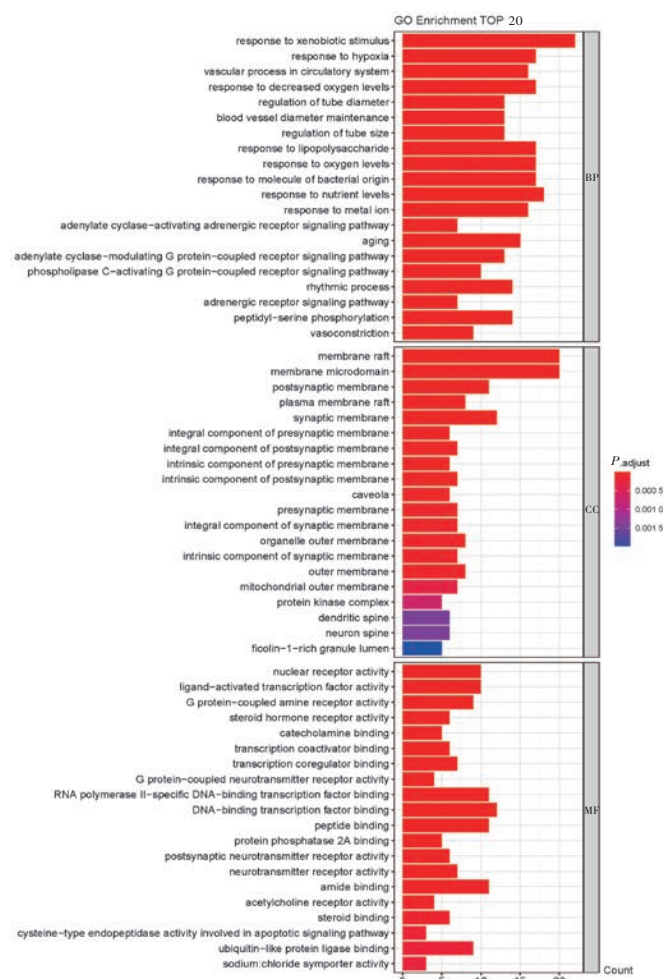


图4 GO功能富集分析结果

Fig. 4 Results of GO functional enrichment analysis

的活性等。KEGG通路富集分析共富集相关通路161条, 排名前30的通路见图5。主要涉及脂质和动脉粥样硬化通路、流体剪切应力和动脉粥样硬化通路、晚期糖基化

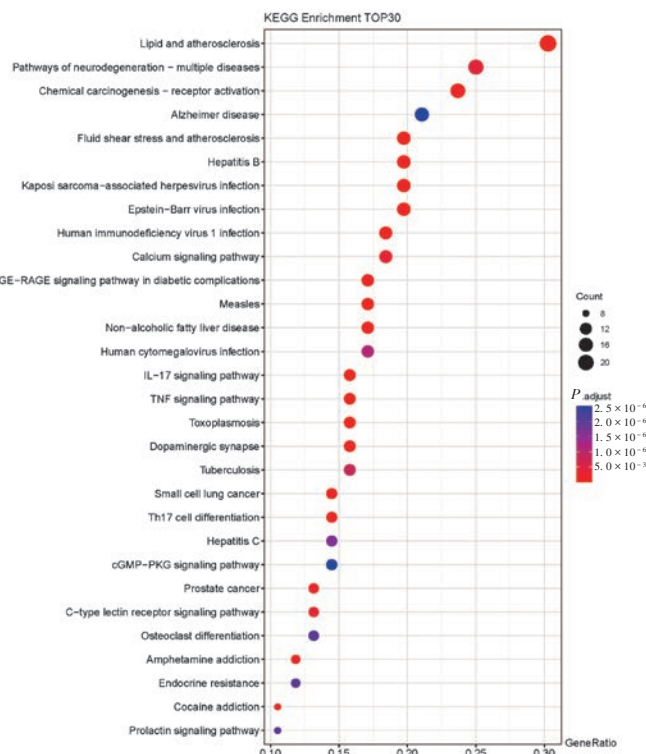


图5 KEGG通路富集分析结果

Fig. 5 Results of KEGG pathway enrichment analysis

产物-晚期糖基化终末产物受体(AGE-RAGE)信号通路、肿瘤坏死因子(TNF)信号通路等。

## 2.5 分子对接

核心成分与关键靶点的对接结果见表2,将每个靶蛋白与活性成分结合性最强的对接结果(即芒柄花素与AKT1,槲皮素与HMOX1和STAT1,异鼠李素与MAPK8,MAPK14,PPAR $\gamma$ )进行可视化,结果见图6。

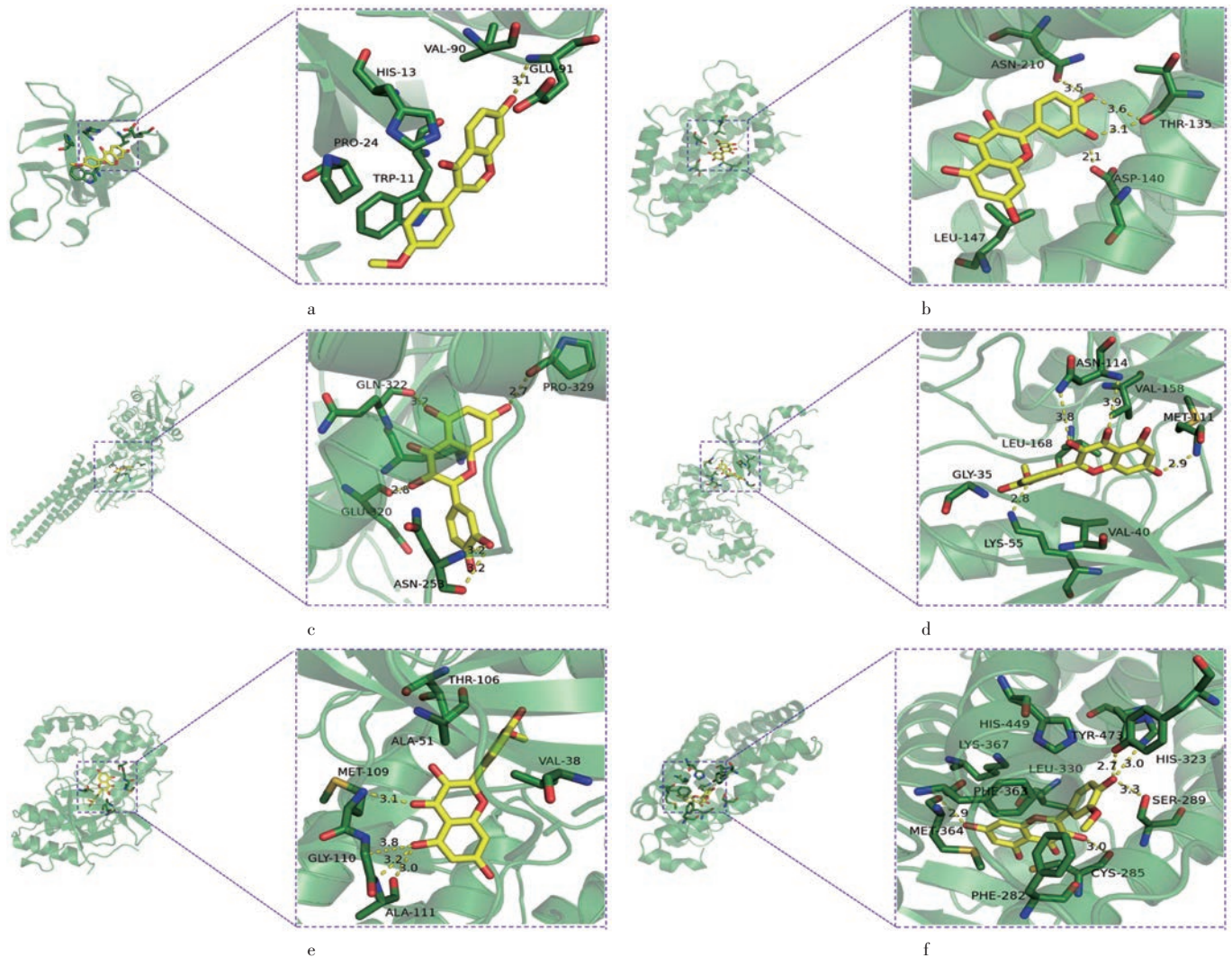
表2 分子对接结果(kcal/mol)

Tab. 2 Results of molecular docking (kcal/mol)

活性成分	结合能					
	AKT1	HMOX1	MAPK8	MAPK14	PPAR $\gamma$	STAT1
7-O-甲基异黏菌素醇	-5.9	-6.1	-6.7	-7.1	-6.6	-6.2
3,9-二-O-美迪紫檀苷	-6.6	-7.1	-8.4	-7.7	-7.8	-6.3
槲皮素	-6.3	-8.1	-8.2	-8.3	-9.1	-7.6
芒柄花素	-7.0	-8.0	-8.3	-7.8	-8.2	-6.8
毛蕊异黄酮	-6.7	-8.0	-8.1	-8.2	-8.0	-7.0
山柰酚	-6.3	-7.7	-8.2	-8.2	-9.0	-7.4
异鼠李素	-6.4	-7.6	-8.5	-8.5	-9.3	-7.5

## 3 讨论

VD发病机制复杂,脑神经元的死亡与VD的发生密不可分。VD患者常存在慢性脑区低灌注损伤,引起脑细胞缺氧,从而导致氧化应激反应,同时产生大量自由基对脑血管造成损害,故氧化应激反应是造成VD发病早期神经元死亡的重要原因<sup>[13]</sup>。铁稳态失调、脂质过



a. 芒柄花素与 AKT1 b. 槲皮素与 HMOX1 c. 槲皮素与 STAT1 d. 异鼠李素与 MAPK8 e. 异鼠李素与 MAPK14 f. 异鼠李素与 PPAR $\gamma$   
图6 分子对接示意图

a. Formononetin with AKT1 b. Quercetin with HMOX1 c. Quercetin with STAT1 d. Isorhamnetin with MAPK8 e. Isorhamnetin with MAPK14  
f. Isorhamnetin with PPAR $\gamma$

Fig. 6 Display of molecular docking

氧化和谷胱甘肽 / 谷胱甘肽过氧化物酶4可能参与了VD的病理过程<sup>[14-15]</sup>。

当归补血汤是传统中医药学中的经典名方,其组方特色为黄芪与当归用量比为5:1,通过重用黄芪为君,少量当归活血为臣,从而达到补益气血的目的。本研究结果表明,当归补血汤活性成分中,黄芪占多数,印证了该方配伍的合理性。中药方剂包含多种药物成分,每种成分可作用于多个靶点发挥药效。本研究结果表明,当归补血汤核心成分为7-O-甲基异黏菌素醇、毛蕊异黄酮、芒柄花素、异鼠李素、山柰酚、槲皮素。其中,3,9-二-O-美迪紫檀昔是从黄芪中分离的小分子化合物,可抑制血小板衍生生长因子BB诱导的细胞增殖及血管平滑肌细胞增殖<sup>[16]</sup>,防止动脉粥样硬化及斑块形成,从而预防VD发生,并延缓其进展;7-O-甲

基异黏菌素醇有良好的OB,可能对心血管疾病、凝血障碍、帕金森病、神经胶质瘤等的治疗具有潜在应用价值<sup>[17]</sup>。毛蕊异黄酮、芒柄花素及异鼠李素均被证实可通过激活Nrf2通路或其上游靶点发挥抗氧化应激作用,从而保护损伤后的脑细胞<sup>[18-19]</sup>;槲皮素具有免疫调节、抗损伤、抗肿瘤、抑制动脉粥样硬化等活性<sup>[20]</sup>,还可通过缓解脑部氧化应激反应改善缺血性脑卒中模型小鼠的脑功能<sup>[21]</sup>;山柰酚有助于保护大脑,预防缺血性脑卒中导致的脑损伤及其他慢性炎症性疾病<sup>[22]</sup>。

本研究结果提示,当归补血汤治疗VD的核心靶点与脂质和动脉硬化通路、流体剪切应力和动脉粥样硬化通路、AGE-RAGE信号通路、TNF信号通路密切相关;且VD的发病过程与能量代谢、炎症相关等信号通路密不可分。低密度脂蛋白可积聚在血管壁内,并通过

氧化修饰从而导致内皮功能紊乱,是导致动脉粥样硬化及相关心脑血管疾病的根本原因;流体剪切应力和动脉粥样硬化通路可通过上调Nrf2的表达从而预防动脉粥样硬化<sup>[23-24]</sup>。AGE/RAGE信号通路可提高NF- $\kappa$ B的活性,从而促进白细胞介素1、白细胞介素6、TNF- $\alpha$ 促炎性细胞因子的表达<sup>[25]</sup>。TNF信号通路可调节细胞凋亡、增殖及炎症和免疫等生物过程,其受体可通过NF- $\kappa$ B和MAPK途径调控细胞生存及凋亡。故当归补血汤的核心靶点可能参与脑血管动脉粥样硬化形成的调控通路,可能通过调控NF- $\kappa$ B和Nrf2的表达对VD起治疗作用。当归补血汤治疗VD的核心靶点与异源性刺激应答、缺氧反应、血管管径调节等密切相关,提示当归补血汤可能通过参与细胞缺氧反应、血管调节等过程发挥治疗VD的作用。

本研究结果显示,芒柄花素与AKT1,槲皮素与HMOX1和STAT1,异鼠李素与MAPK8,MAPK14,PPAR $\gamma$ 均有较好的对接效果。AKT1基因编码丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,可通过胞内磷脂酰肌醇激酶依赖的机制被胞外信号激活,是PI3K/AKT信号通路的核心因子。YI等<sup>[26]</sup>的研究表明,PI3K-AKT-mTOR通路的持续激活可抑制铁死亡。芒柄花素与AKT1结合良好,SUGIMOTO等<sup>[27]</sup>研究发现,芒柄花素可通过激活PI3K/Akt-Nrf2信号增强抗氧化基因表达,降低活性氧水平,从而实现对神经母细胞瘤细胞SH-SY5Y的神经保护,故推测芒柄花素可能通过与AKT1靶点结合从而发挥激活相关通路的作用。

STAT1具有抑制细胞增殖、促进凋亡的作用<sup>[28]</sup>。研究证明,Nrf2可通过JAK/STAT等潜在信号通路被激活<sup>[29]</sup>。HMOX1基因是铁死亡过程中的重要靶点基因,其编码的蛋白是铁死亡过程中铁依赖性脂质过氧化的必需酶。YANG等<sup>[30]</sup>通过肿瘤相关实验表明,Nrf2/HMOX1信号轴的激活可抑制细胞铁死亡过程。TIAN等<sup>[31]</sup>的实验证明,槲皮素能通过激活Nrf2信号通路上调HMOX1的表达,以保护内皮细胞免受氧化应激。LUO等<sup>[32]</sup>的研究发现,槲皮素可通过HMOX1诱导调节巨噬细胞中以还原型辅酶II为来源的超氧阴离子的产生,且该过程与Nrf2的核内积累和其负调控因子KEAP1的下调有关。当归补血汤能增加细胞的能量代谢,铁是血红蛋白携氧必不可少的因素,其代谢过程发生异常会导致贫血。故槲皮素可能通过调控HMOX1及STAT1靶点基因从而激活Nrf2通路,可能与细胞铁死亡过程被抑制有关。

PPAR $\gamma$ 是一类由配体调节的核激素受体,主要负责脂类的分解代谢等<sup>[33]</sup>。MA等<sup>[34]</sup>证明,药物可通过调节肾炎模型小鼠Nrf2及PPAR $\gamma$ 途径发挥抗氧化和抗炎

作用。MAPK8与MAPK14同为丝裂原活化蛋白激酶,是MAPK通路的核心因子。MAPK是细胞外信号从细胞表面传导至细胞核内部的重要传递者,可被氧化应激反应及多种促炎因子激活,广泛参与细胞内多种信号传导过程,对Nrf2/HMOX1通路具有激活和调节作用<sup>[35]</sup>。LI等<sup>[36]</sup>通过细胞实验证明,药物可通过靶向MAPK-Nrf2/ARE信号通路,从而保护黑色素细胞免受氧化应激。但MULATI等<sup>[37]</sup>通过动物实验证明,异鼠李素通过抑制MAPK信号通路改善了高脂肪和高果糖饮食模型小鼠的认知障碍,提示MAPK通路在调节氧化应激过程中可能发挥双向作用。WU等<sup>[38]</sup>的研究发现,异鼠李素可通过Nrf2/HMOX1信号通路缓解高糖缺氧HT22海马神经元的炎性反应。根据分子对接结果,推测异鼠李素可能通过MAPK与PPAR $\gamma$ 共同调节Nrf2信号通路,从而缓解细胞氧化应激反应。

综上所述,当归补血汤活性成分可能作用于多个VD靶点相关通路,调控氧化应激损伤机制或铁死亡各个环节,从而缓解或逆转受损细胞的氧化应激过程。

#### 参考文献

- [1] JIA LF, DU YF, CHU L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study[J]. *Lancet Public Health*, 2020, 5(12): e661 - e671.
- [2] VENKAT P, CHOPP M, CHEN J. Models and mechanisms of vascular dementia[J]. *Exp Neurol*, 2015, 272: 97 - 108.
- [3] 向 岁,王 平,石和元. 血管性痴呆的中西医研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(18): 3352 - 3356.
- [4] 曾逸笛,郑彩杏,赖丽娜,等. 血管性痴呆疾病与非疾病危险因素及发病机制研究进展[J]. *医学综述*, 2022, 28(14): 2821 - 2826.
- [5] 李光宗,李 靖,朱 晨,等. 脑梗死后并发血管性痴呆的危险因素及血清VEGF、MMP-9的早期预测价值[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(5): 836 - 839.
- [6] JI YY, ZHENG K, LI SM, et al. Insight into the potential role of ferroptosis in neurodegenerative diseases [J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 1005182.
- [7] 贺莎莎,刘进友,李书剑,等. 抑制铁死亡改善血管性痴呆大鼠认知功能的作用与机制研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24(15): 1289 - 1298.
- [8] YAN N, ZHANG JJ. The Emerging Roles of Ferroptosis in Vascular Cognitive Impairment [J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2019, 13: 811.
- [9] 赵 欢,杨东东,郭 强,等. 基于“精-血-髓一体论”观察当归补血汤治疗血管性痴呆临床研究[J]. *陕西中医*, 2016, 37(10): 1314 - 1315.
- [10] 龚廷栋,黄水清. 当归补血汤有效组分抗动脉粥样硬化配伍比例的基础研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2017, 28(4):

- 468 - 472.
- [11] 郭静, 莫友胜, 王奇, 等. 当归补血汤对内皮祖细胞氧化应激损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(20):39 - 45.
- [12] 莫友胜. 当归补血汤对急性脑缺血模型小鼠促血管新生作用及机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2022.
- [13] 张子良, 黄樱. 缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 在血管性痴呆发病机制中的研究进展[J]. 赣南医学院学报, 2021, 41(2):127 - 131.
- [14] 胡久略, 赵森, 商健, 等. 温肾醒脑方干预对血管性痴呆大鼠氧化应激的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(15):2277 - 2281.
- [15] TUO QZ, LEI P, JACKMAN KA, et al. Tau - mediated iron export prevents ferroptotic damage after ischemic stroke [J]. *Molecular Psychiatry*, 2017, 22(1): 1520 - 1530.
- [16] OHKAWARA S, OKUMA Y, UEHARA T, et al. Astrapterocarpan isolated from *Astragalus membranaceus* inhibits proliferation of vascular smooth muscle cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 2005, 525(1 - 3):41 - 47.
- [17] 徐婷, 麦葭沂, 向俊, 等. “黄芪-当归”药对主要活性成分的网络药理学研究[J]. 中药材, 2017, 40(9):2195 - 2201.
- [18] 庄楷. 芒果花素上调 Sirt1 激活 Nrf2 / ARE 信号通路改善糖尿病肾病机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2021.
- [19] 徐轶凡. 异鼠李素通过 Nrf2 / Keap1 通路减轻慢性阻塞性肺疾病模型小鼠气道炎症的研究[D]. 广州: 广州医科大学, 2022.
- [20] 张蕾, 高文远, 满淑丽. 黄芪中有效成分药理活性的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(21):3203 - 3207.
- [21] 李秋菊, 江毅, 赵仁超, 等. 槲皮素通过 PI3K / Akt / mTOR 通路促进缺血性脑卒中小鼠康复的机制[J]. 贵州医科大学学报, 2022, 47(11):1318 - 1324.
- [22] 张燕玲, 薛小平. 山茶酚的作用机理研究[J]. 化学与生物工程, 2011, 28(12):1 - 3.
- [23] WU H, LIU T, HOU H. Knockdown of LINC00657 inhibits ox - LDL - induced endothelial cell injury by regulating miR - 30c - 5p / Wnt7b /  $\beta$  - catenin [J]. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2020, 472(1 - 2):145 - 155.
- [24] YANG K, SONG HJ, YIN DL. PDSS2 Inhibits the Ferroptosis of Vascular Endothelial Cells in Atherosclerosis by Activating Nrf2[J]. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 2021, 77(6): 767 - 776.
- [25] HE D, LI Q, DU GL, et al. Research on the Mechanism of Guizhi to Treat Nephrotic Syndrome Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021:8141075.
- [26] YI JM, ZHU JJ, WU J, et al. Oncogenic activation of PI3K - AKT - mTOR signaling suppresses ferroptosis via SREBP - mediated lipogenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(49):31189 - 31197.
- [27] SUGIMOTO M, KO R, GOSHIMA H, et al. Formononetin attenuates H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> - induced cell death through decreasing ROS level by PI3K / Akt - Nrf2 - activated antioxidant gene expression and suppressing MAPK - regulated apoptosis in neuronal SH - SY5Y cells [J]. *Neurotoxicology*, 2021, 85: 186 - 200.
- [28] LIAO P, WANG WM, WANG WC, et al. CD<sub>8</sub><sup>+</sup> T cells and fatty acids orchestrate tumor ferroptosis and immunity via ACSL4[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40:365 - 378.
- [29] WANG L, HE CQ. Nrf2 - mediated anti - inflammatory polarization of macrophages as therapeutic targets for osteoarthritis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:967193.
- [30] YANG JW, MO JJ, DAI JJ, et al. Cetuximab promotes RSL3 - induced ferroptosis by suppressing the Nrf2 / HO - 1 signalling pathway in KRAS mutant colorectal cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(11):1079.
- [31] TIAN R, YANG ZY, LU NH, et al. Quercetin, but not rutin, attenuated hydrogen peroxide - induced cell damage via heme oxygenase - 1 induction in endothelial cells[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2019, 676:108157.
- [32] LUO MJ, TIAN R, YANG ZY, et al. Quercetin suppressed NADPH oxidase - derived oxidative stress via heme oxygenase - 1 induction in macrophages [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2019, 671:69 - 76.
- [33] 刘春波, 孙猛, 路洪珍, 等. 铁死亡在脑胶质瘤中作用机制的研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(4):85 - 90.
- [34] MA JQ, ZHANG YJ, TIAN ZK, et al. Bixin attenuates carbon tetrachloride induced oxidative stress, inflammation and fibrosis in kidney by regulating the Nrf2 / TLR4 / MyD88 and PPAR -  $\gamma$  / TGF -  $\beta$ 1 / Smad3 pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 90:107117.
- [35] 李彦霖, 郁叶, 郭婷莉, 等. 氧化应激和炎症反应中 Nrf2 / HO - 1 与 MAPK 的相关性[J]. 医学综述, 2021, 27(1):8 - 13.
- [36] LI XS, TANG XY, SU W, et al. Vitexin protects melanocytes from oxidative stress via activating MAPK - Nrf2 / ARE pathway [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2020, 42(6): 594 - 603.
- [37] MULATI A, ZHANG X, ZHAO T, et al. Isorhamnetin attenuates high - fat and high - fructose diet induced cognitive impairments and neuroinflammation by mediating MAPK and NF $\kappa$ B signaling pathways [J]. *Food Funct*, 2021, 12(19):9261 - 9272.
- [38] WU YQ, FAN L, WANG Y, et al. Isorhamnetin Alleviates High Glucose - Aggravated Inflammatory Response and Apoptosis in Oxygen - Glucose Deprivation and Reoxygenation - Induced HT22 Hippocampal Neurons Through Akt / SIRT1 / Nrf2 / HO - 1 Signaling Pathway [J]. *Inflammation*, 2021, 44(5):1993 - 2005.

(收稿日期:2023 - 02 - 27;修回日期:2023 - 06 - 21)