【基础研究】

整合网络药理学与计算机模拟验证阐释龟甲治疗帕金森病的作用机制

周心悦[1#]，肖　凌[2#]，李小培[1,3]，毛维东[4]，郭　珊[5*]，胡汉昆[1*]

（1. 武汉大学中南医院药学部，武汉大学药学院，湖北武汉 430071；2. 湖北省药品监督检验研究院，国家药监局中药质量控制重点实验室（湖北），药品质量控制工程技术研究中心，湖北武汉 430075；3. 人福医药集团股份公司，湖北武汉 430070；4. 佐治亚格威内特学院信息技术系，佐治亚州劳伦斯维尔 30043；5. 武汉大学中南医院生物样本库，泌尿系统疾病湖北省重点实验室，湖北武汉 430071）

摘要：目的 基于网络药理学与计算机模拟验证阐释龟甲（*Testudinis Carapax et Plastrum*，TCP）治疗帕金森病（Parkinson disease，PD）的潜在作用机制。**方法** 通过中药在线数据库 BATMAN 和 HERB 筛选 TCP 成分及其潜在靶点，PD 相关靶点从 GeneCards 数据库中获取；在 STRING 平台构建蛋白质交互作用（protein-protein interaction，PPI），用 Cytoscape3.10.3 软件作进一步拓扑分析；利用 BioGPS 数据库进行靶点组织表达谱分析；通过 DAVID 数据库进行富集分析以探究相关生物学过程及信号通路；结合分子对接与分子动力学模拟验证成分与靶点间的相互作用。**结果** 共获得 TCP 42 个化学成分及其 971 个潜在靶点，与 547 个 PD 相关靶点取交集获得 95 个交集靶点。PPI 拓扑分析识别出胰岛素、肿瘤坏死因子、白介素 -1β、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ（peroxisome proliferator-activated receptor gamma，PPARG）、α 突触核蛋白及雌激素受体 1（estrogen receptor 1，ESR1）等关键靶点，其在神经与免疫系统中显著富集。KEGG 功能富集表明，TCP 可通过磷脂酰肌醇 3 激酶 -Akt 及环磷酸腺苷等信号通路调节神经递质传递、免疫炎症反应、氧化应激及代谢过程。分子对接与分子动力学模拟证实，美雌醇 -ESR1、甘草次酸 -ESR1 及甘草次酸 -PPARG 复合物的配体与受体间具有稳定且强效的相互作用。**结论** TCP 通过多成分、多靶点、多通路协同作用发挥抗 PD 效应，本研究为 TCP 临床治疗 PD 提供了理论依据。

关键词：龟甲；帕金森病；网络药理学；分子对接；分子动力学模拟

中图分类号：R285；R742.5　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2026）08-0841-012

引用：周心悦, 肖凌, 李小培, 等. 整合网络药理学与计算机模拟验证阐释龟甲治疗帕金森病的作用机制[J]. 世界临床药物, 2026, 47（8）: 841-852. DOI：10.13683/j.wph.2026.08.003

Integrating network pharmacology and *in silico* validation to decipher the therapeutic mechanism of *Testudinis Carapax et Plastrum* in Parkinson disease treatment

ZHOU Xinyue[1#], XIAO Ling[2#], LI Xiaopei[1,3], MAO Weidong[4], GUO Shan[5*], HU Hankun[1*]

（*1. Department of Pharmacy, Zhongnan Hospital of Wuhan University, School of Pharmaceutical Sciences, Wuhan 430071, Hubei Province, China; 2. Hubei Institute for Drug Control, NMPA Key Laboratory of Quality Control of Chinese Medicine Hubei, Engineering Research Center for Drug Quality Control, Wuhan 430075, Hubei Province, China; 3. Humanwell Healthcare（Group）Co., Ltd., Wuhan 430070, Hubei Province, China; 4. Department of Information Technology, Georgia Gwinnett College, Lawrenceville 30043, Georgia, USA; 5. Department of Biological Repositories, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Hubei Key Laboratory of Urological Diseases, Wuhan 430071, Hubei Province, China*）

收稿日期：2026-02-02

作者简介：周心悦，研究方向：临床药学。
肖凌，副主任药师，研究方向：中药资源与质量评价研究。
通信作者：郭珊，副研究员，研究方向：多组学技术在生物医学领域的应用研究。
胡汉昆，主任药师，研究方向：中药功效的现代化表征。

基金项目：中枢神经系统小分子创新药物研发平台建设基金（250073917）；国家药品监督管理局中药质量控制重点实验室（湖北）开放课题项目（2023HBKFZ003）；泌尿系统疾病湖北省重点实验室开放基金（MNXTJB202403）；中国医药卫生事业发展基金会培英计划药学科研资助项目

Abstract: ***Objective*** To elucidate the potential mechanism of *Testudinis Carapax et Plastrum*（TCP）in treating Parkinson disease（PD）based on network pharmacology and computational validation. ***Methods*** Chemical components of TCP and their potential targets were retrieved from the BATMAN and HERB online TCM databases. PD-related targets were obtained from the GeneCards database. A protein-protein interaction（PPI）network was constructed using the STRING platform, and further topological analysis was performed with Cytoscape software（version 3.10.3）. Tissue expression profiling of the targets was analyzed using the BioGPS database. Functional enrichment analysis of biological processes and signaling pathways was conducted via the DAVID database. Molecular docking and molecular dynamics simulations were employed to validate the interactions between components and targets. ***Results*** A total of 42 chemical components and 971 potential targets of TCP were identified. Intersection with 547 PD-related targets yielded 95 common targets. PPI topological analysis identified key targets, including insulin, tumor necrosis factor, interleukin-1β, peroxisome proliferator-activated receptor γ(PPARG), α-synuclein, and estrogen receptor 1（ESR1）, which were significantly enriched in the nervous and immune systems. KEGG enrichment analysis indicated that TCP may regulate neurotransmitter transmission, immune-inflammatory responses, oxidative stress, and metabolic processes through pathways such as the phosphoinositide 3-kinase-Akt and cyclic adenosine monophosphate signaling pathways. Molecular docking and molecular dynamics simulations confirmed that the interactions between the ligands and receptors in the mestranol-ESR1, enoxolone-ESR1, and enoxolone-PPARG complexes were stable and strong. ***Conclusion*** TCP exerts anti-PD effects through a multi-component, multi-target, and multi-pathway synergistic mechanism. This study provides a theoretical basis for the clinical application of TCP in PD treatment.

Key words: *Testudinis Carapax et Plastrum*; Parkinson disease; network pharmacology; molecular docking; molecular dynamics simulation

帕金森病（Parkinson disease，PD）是一种以黑质致密部多巴胺能神经元进行性丢失和α- 突触核蛋白（α-synuclein，SNCA）异常聚集为主要病理特征的神经退行性疾病[1-3]，其发病机制涉及氧化应激、神经炎症等多因素的交互作用[4-6]。目前临床治疗以药物控制症状为主[7-8]，常用多巴胺能药物等[9-10]，但对非运动症状疗效欠佳，长期使用易出现运动波动及异动症等并发症[11-12]。传统中医药以其多靶点整体调节特点在 PD 治疗中展现独特优势[13-14]。从中医理论看，PD 属本虚标实，以肝肾阴亏、气血不足为本，引动内风而见震颤等标实之象[15]。龟甲（*Testudinis Carapax et Plastrum*，TCP）是临床常用动物药材[16-20]，具有滋阴潜阳、益肾强骨的功效。研究[16-17]表明，TCP 提取物能增加 PD 模型大鼠黑质酪氨酸羟化酶阳性神经元数量，其活性成分可促进神经元分化，并改善突触可塑性[17-21]。TCP 虽含多种活性成分[22]，但其抗 PD 机制尚不明确。网络药理学通过分析成分 - 靶点 - 通路网络，可系统揭示药物作用机制，与中医整体观契合[23-24]。本研究采用此方法筛选 TCP 活性成分、识别关键靶点、明确组织作用部位、揭示相关分子通路，并结合分子对接与动力学模拟验证，为系统阐释 TCP 治疗 PD 的整合机制提供可靠计算依据，并为其深入开发与应用奠定理论基础。

1 材料与方法

1.1 TCP 化学成分获取

以“龟”为关键词，在 BATMAN 数据库（http://bionet.ncpsb.org.cn/）及 HERB 数据库（http://herb.ac.cn/）中初步获得 TCP 化学成分。检索到的化合物所对应简化分子线性输入规范（simplified molecular input line entry system，SMILES）结构和 PubChem 化学标识符（compound identifiers，CID）进一步在 PubChem 数据库（https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/）中检索验证，以核实所获取成分的准确性。

1.2 TCP 治疗 PD 的潜在靶点分析

在 BATMAN-TCM 数据库（http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/）中使用 TCP 的 SMILES 结构式进行潜在靶点预测，并在 SwissTargetPrediction 数据库（http://swisstargetprediction.ch/）进行补充预测分析。PD 相关靶点则在 GeneCards 数据库（https://www.genecards.org/）中以“Parkinson”为关键词获得。Venny 2.1 平台（https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/）用于获取 TCP 与 PD 的交集靶点，并通过 SRplot 在线工具（https://www.bioinformatics.com.cn/）进行可视化呈现。

1.3 蛋白质交互作用（protein-protein interaction，PPI）网络分析

使用 STRING 数据库（https://string-db.org/）构建交集靶点的 PPI 网络，选定“Homo sapiens”为研究对象，设置信度为 0.70。将 PPI 网络导入 Cytoscape3.10.3 软件进行可视化及拓扑分析。使用内置的“Network Analyzer”工具计算网络拓扑参数，根据度值确定网络中的关键枢纽靶点。设置节点颜色梯度以反映度值大小，深色表示更高连接性。

1.4 组织 - 靶点网络分析

在 PPI 网络中，选取度值高于中位数的靶点作为核心靶点。随后，利用 BioGPS 平台（http://biogps.org/）查询这些靶点在人体各组织中的表达谱。统计各靶点表达量在表达中位数以上的人体组织，纳入后续分析，并利用 Cytoscape3.10.3 软件构建“靶点 - 组织”网络进行可视化分析。

1.5 功能与通路富集分析

为阐明交集靶点相关的生物学功能及通路，通过 DAVID 在线数据库进行基因本体（gene ontology，GO）功能富集分析和京都基因与基因组百科全书（Kyoto encyclopedia of genes and genomes，KEGG）通路富集分析[25-26]，显著性阈值设定为 $P < 0.05$ 且错误发现率 < 0.05。富集结果通过 SRplot 在线工具以气泡图形式可视化呈现，运用 Cytoscape3.10.3 软件构建“TCP- 成分 -PD- 靶点 - 通路”整合网络，并进行可视化呈现。

1.6 分子对接

分子对接按照以下流程进行：从 RCSB PDB 数据库（https://www.rcsb.org/）获取核心靶点的晶体结构，随后使用 PyMOL3.1.5.1 软件去除内源配体与水分子，并添加氢原子完成结构预处理。活性成分的二维结构从 PubChem 数据库下载，经 ChemBio3D 17.1.0.105 软件能量最小化处理后保存为 MOL2 格式。对接计算通过 AutoDock Vina 软件完成，并使用 AutoDockTools1.5.7 软件进行必要的文件格式转换。最后，通过 SRplot 在线工具生成结合能热图，并分别运用 PyMOL3.1.5.1 软件进行三维可视化分析、Discovery Studio4.5 Client 软件进行二维可视化分析，以详细解析分子间相互作用。

1.7 分子动力学模拟

分子动力学模拟采用 GROMACS2022 软件，模拟体系由对接获得的蛋白 - 配体复合物、SPCE 水分子及用于电荷平衡的离子构成。蛋白质采用 AMBER99SB-ildn 力场，配体的拓扑文件通过 ACPYPE 在线平台（https://bio2byte.be/acpype/）基于 GAFF 力场生成。体系使用 SPCE 水模型进行溶剂化，并添加钠离子或氯离子以使体系呈电中性。静电相互作用通过粒子网格 Ewald 方法处理，库仑力和范德华力的截断半径设为 1.0 nm。首先，采用最陡下降法对完整体系进行能量最小化（最大步数 500 000 步）；随后，依次进行 100 ps 的 NVT（恒温恒容）与 100 ps 的 NPT（恒温恒压）平衡模拟；最后，在周期性边界条件下，采用 V-rescale 耦合法将温度及压力分别控制在 298.15 K 和 1 bar，进行 100 ns 的动力学模拟。数据的模拟轨迹分析使用 GROMACS2022 软件内置工具完成。

2 结果

2.1 TCP 化学成分的系统分析

从 BATMAN 和 HERB 数据库中获得 TCP 的化

学成分，包括 42 个分子相对质量＜ 500 Da 且具有可用 PubChem CID 的化合物（图 1）。成分分析显示，脂类（n ＝ 25）是最丰富的类别，包括棕榈酸、硬脂酸、油酸、胆固醇、维生素 D_3、美雌醇及甘草次酸等（图 1）；其次为氨基酸及其衍生物（n ＝ 10），如 L- 谷氨酰胺、L- 苏氨酸及 D- 甲硫氨酸。其余化合物包括 1 种生物碱、3 种有机酸、1 种有机氮化合物、1 种有机磷化合物及 1 种无机盐。这 42 个化合物组成的最终集合将用于后续网络药理学分析，以阐明 TCP 治疗 PD 的多靶点作用机制。

2.2 TCP 治疗 PD 的关键靶点确认

基于 BATMAN-TCM 数据库，检索到 TCP 中 42 个化合物对应的 971 个潜在靶点（筛选阈值＞ 20，P ＜ 0.05）。同时，从 GeneCards 数据库收集到 547 个 PD 相关靶点（相关性评分＞ 30）。韦恩分析得到 95 个 TCP 与 PD 的交集靶点，提示 TCP 的抗 PD 效应可能通过该核心靶点群介导。

对 95 个共有靶点进行 PPI 网络及拓扑学分析，发现 36 个靶点的度值高于中位数，这些靶点显示在环形网络布局的内两圈中（图 2A），其中最内圈 15 个靶点的度值超过中位数 2 倍（图 2A），表明这些靶点是网络中的关键枢纽。

此外，BATMAN-TCM 预测评分显示，TCP 化合物与这 36 个高度值靶点中的 12 个表现出特别高的互作潜力（相关性评分＞ 80）（图 2B）。通过 SwissTargetPrediction 数据库对这 12 个靶点进行独立评估，以分析其与 TCP 成分的互作可能性（图 2C）。两个预测平台均一致突出过氧化物酶体增殖物激活受体 γ（peroxisome proliferator-activated receptor γ，PPARG）和雌激素受体 1（estrogen receptor 1，ESR1）为显著靶点，在多个 TCP 成分中显示出广泛且高度的互作潜力（图 2B、2C）。两

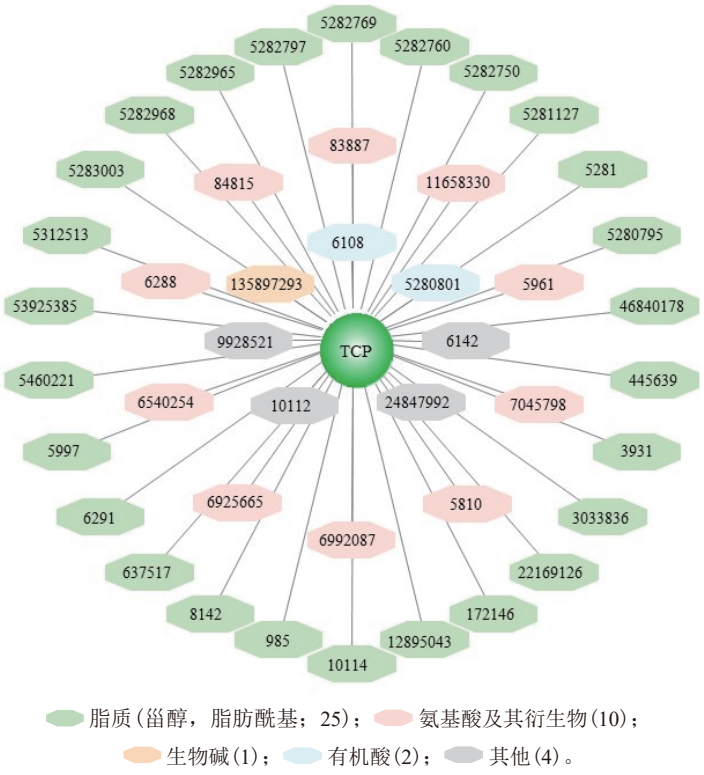
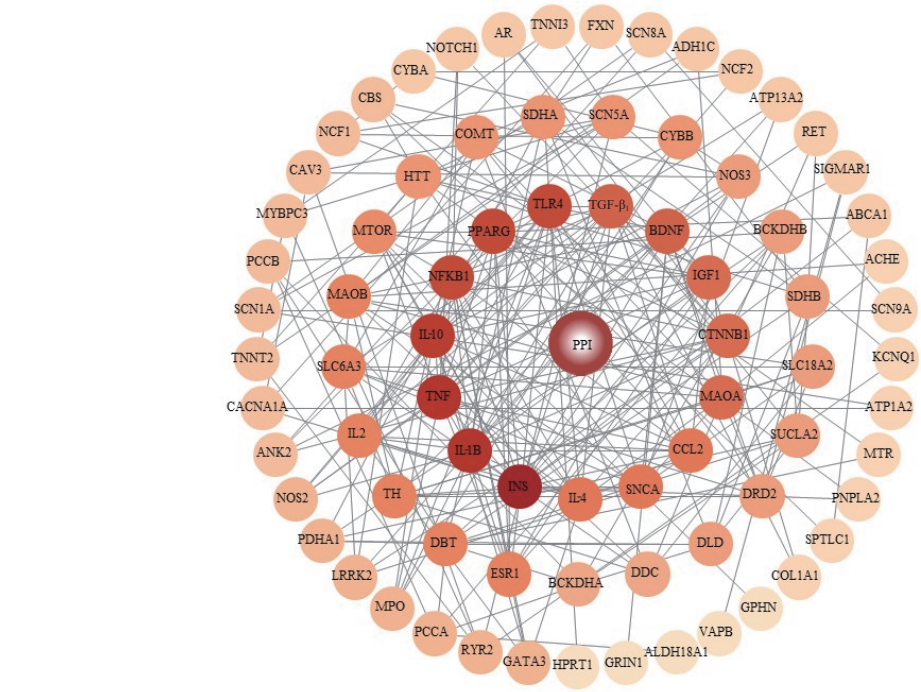
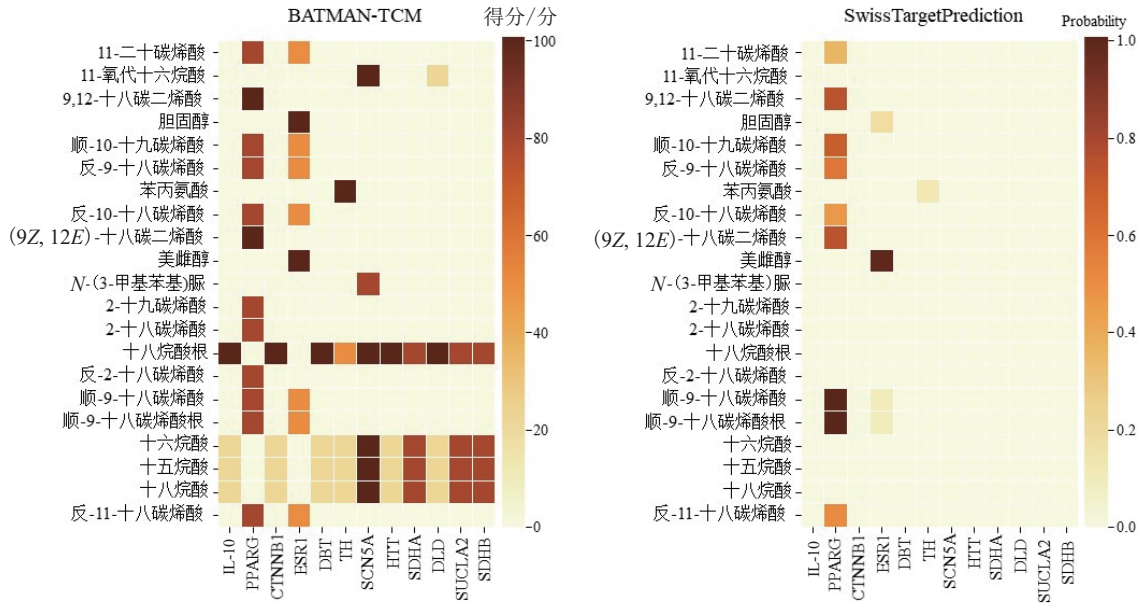


图 1 TCP 化学成分特征

Figure 1 Chemical composition profile of TCP



A



B C

A. 交集靶点的 PPI 网络分析结果；B. PPI 网络中 12 个高度值靶点与相应 TCP 成分相互作用的 BATMAN-TCM 预测评分热图；C. 相同 12 个高度值靶点与相应 TCP 成分相互作用的 SwissTargetPrediction 概率热图。

A. PPI network results of the common targets; B. Heatmap of BATMAN-TCM prediction scores for the 12 high-degree targets in the PPI network and their interactions with the corresponding TCP component; C. Heatmap of SwissTargetPrediction probabilities for the same 12 high-degree targets and their interactions with the corresponding TCP components.

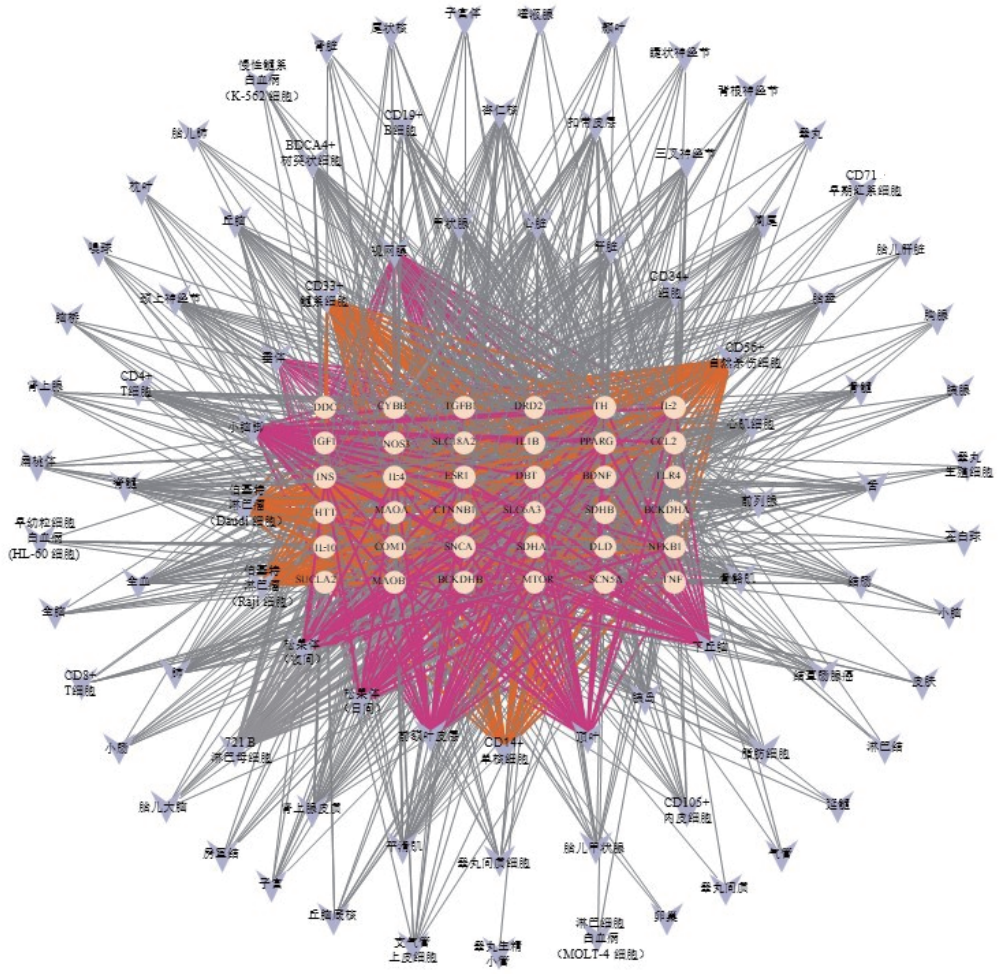
图 2　TCP 治疗 PD 作用潜在关键靶点分析

Figure 2 Analysis of key potential targets underlying the anti-PD effects of TCP

种独立计算方法的证据汇集，进一步确认了 PPARG 和 ESR1 作为 TCP 治疗 PD 机制中最具前景且与药理学相关性最高的靶点。

2.3 确定 TCP 治疗 PD 的潜在组织作用位点

为明确 TCP 治疗 PD 的潜在作用位点，利用 BioGPS 数据库分析 36 个高度值靶点（即 PPI 网络中度值高于中位数的靶点，图 2A）的组织分布。构建的靶点 - 组织互作网络显示，这些靶点在多个生理系统及组织中广泛表达，包括神经系统、免疫细胞、心脏及肝脏等（图 3）。拓扑学分析进一步揭示，36 个靶点中有超过 30 个与神经系统的关键区域显著相关，主要包括松果体（日间 35/36，夜间 35/36）、前额叶皮层（35/36）、小脑脚（34/36）、垂体（34/36）、视网膜（34/36）、下丘脑（31/36）以及顶叶（31/36）。此外，多个免疫细胞群也呈现高度关联，如伯基特淋巴瘤细胞系（Daudi 及 Raji 细胞 35/36）、$CD33^+$髓系细胞（34/36）、$CD56^+$自然杀伤（natural kill，NK）细胞（32/36）和 $CD14^+$



注：神经系统和免疫系统中显著连接的边分别以玫红色和橙色高亮显示。

Note: significantly connected edges within the nervous system and immune system are highlighted in magenta and orange colors, respectively.

图 3 PPI 网络中度值高于中位数的靶点及其对应表达组织的靶点 - 组织网络分析

Figure 3 Target-tissue network analysis of targets with above-median degree values in the PPI network and their corresponding expression tissues

单核细胞（31/36），详见图 3。这表明 TCP 可能通过多系统互作，尤其是神经与免疫组织的协同作用，发挥其治疗 PD 的效应。

2.4 TCP 治疗 PD 作用机制分析

通过对 95 个交集靶点进行 GO 功能富集分析，发现其广泛参与多种生物学过程，体现了 TCP 在 PD 治疗中多方面的潜力（图 4A）。显著富集的功能条目主要涉及神经递质调控，如多巴胺能突触传递、神经递质转运，炎症与免疫应答，如趋化因子（C-X-C 基序）配体 2 生成的阳性调控；细胞应激与代谢，如细胞对 β- 淀粉样蛋白的反应、过氧化氢生物合成过程，以及其他关键功能条目如胰岛素分泌调控和 RNA 聚合酶 II 转录调控（图 4A）。这些结果表明，TCP 可能通过调节突触功能、减轻神经炎症、对抗氧化应激及维持代谢稳态来改善 PD 病理进程。

KEGG 通路富集分析进一步显示，95 个交集靶点显著富集于多类信号及代谢通路，进一步阐明 TCP 治疗 PD 的多靶点作用机制（图 4B）。显著富集的通路主要涉及免疫与炎症调控（如辅助性 T 细胞 17 细胞分化、移植物排斥反应及 1 型糖尿病）、神经活性信号与神经元存活［如环磷酸腺苷（cyclic adenosine monophosphate，cAMP）信号通路、血清素能突触及磷脂酰肌醇 3 激酶（phosphoinositide 3-kinase，PI3K）-Akt 信号通路］、氨基酸与代谢过程（如色氨酸代谢、精氨酸和脯氨酸代谢、甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢）以及其他疾病相关通路如肿瘤通路和非酒精性脂肪肝病通路（图 4B）。这些结果提示，TCP 可能通过协同调控神经炎以及上述关键存活通路保护神经元、恢复代谢稳态以发挥治疗 PD 作用。

为直观呈现复杂的相互作用关系，构建“TCP-成分 -PD- 靶点 - 通路”综合网络。网络拓扑分析表明，PI3K-Akt 信号通路、cAMP 信号通路（与神经活性信号及神经元存活相关）以及辅助性 T 细胞（helper T cell，Th）17 细胞分化（与免疫调控相关）是网络中连接度最高的节点。这些发现表明，TCP 中的活性成分可能主要通过神经保护与免疫调节协同作用，发挥 PD 治疗效应。

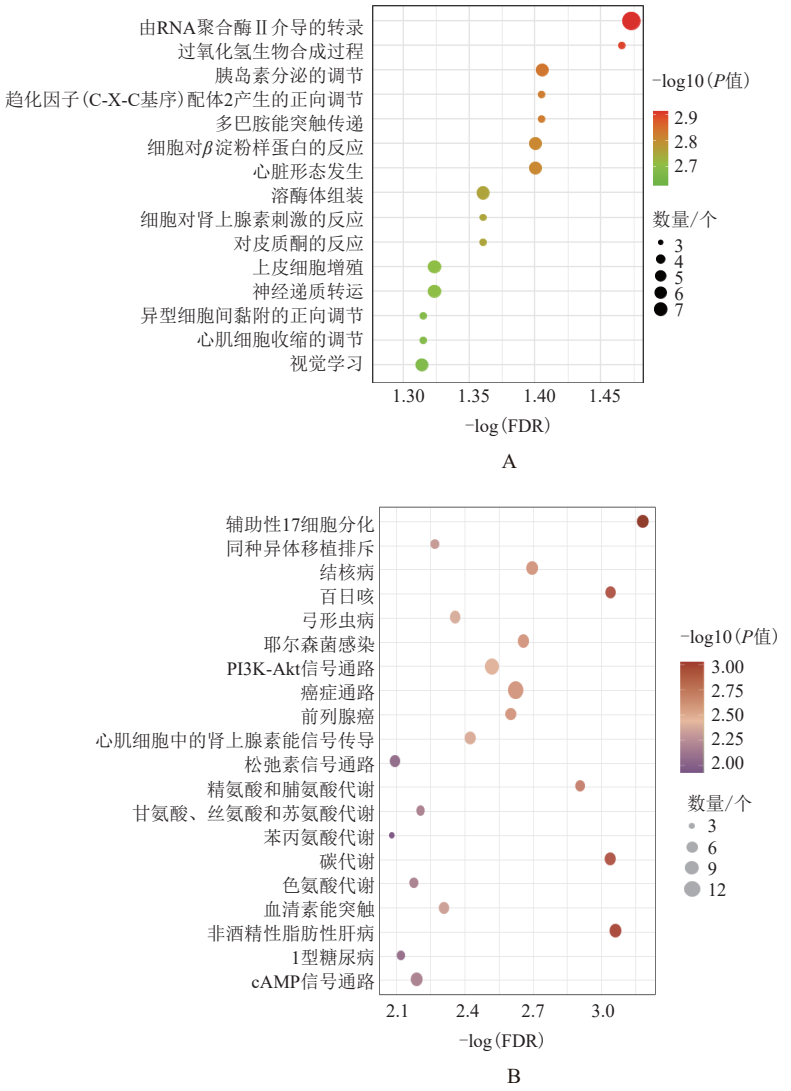
2.5 靶点 - 成分相互作用的分子对接与分子动力学模拟验证

通过分子对接分析评估 PPI 网络中 36 个高度值靶点与其对应 TCP 成分之间的结合相互作用。绝大多数靶点与成分之间展现出良好的结合亲和力（＜ －5.0 kcal/mol），为潜在的生物学相互作用提供了计算依据。

ESR1 及 PPARG 是“**2.2**”中筛选出的关键靶点，其分子对接也显示出良好的结合亲和力（图 5A、B）。其中，甘草次酸显示出双靶向结合能力，与 ESR1 的结合亲和力为 －8.4 kcal/mol，与 PPARG 的结合亲和力为 －9.4 kcal/mol。美雌醇同样对 ESR1 表现出高亲和力（－9.0 kcal/mol）。结构分析显示，美雌醇与 ESR1 主要通过氢键、π-π 堆积作用及疏水相互作用相结合（图 5C），甘草次酸与 ESR1 主要通过氢键、范德华力及疏水相互作用维持稳定（图 5D），甘草次酸与 PPARG 则主要通过多重氢键网络、范德华力及疏水相互作用形成稳定复合物（图 5E）。

为进一步评估复合物的稳定性及动态行为，对 3 个高亲和力复合物 ESR1- 美雌醇、ESR1- 甘草次酸和 PPARG- 甘草次酸进行 100 ns 的分子动力学模拟。蛋白质主链的均方根偏差在模拟过程中趋于稳定，ESR1- 美雌醇、ESR1- 甘草次酸及 PPARG- 甘草次酸的最终值分别为 0.31、0.38 及 0.35 nm。均方根波动分析表明，所有复合物的残基波动性均较低，多数残基波动范围在 0.9 nm 以下。氢键分析显示，靶点与配体间稳定氢键数量分别为 ESR1- 美雌醇 0 ～ 2 个，ESR1- 甘草次酸 0 ～ 1 个，PPARG- 甘草次酸 0 ～ 4 个，反映了不同的相互作用模式。

溶剂可及表面积（solvent-accessible surface area，SASA）及回转半径（R_g）分析表明，PPARG-



A. 共同靶点生物过程的 GO 富集分析；B. 共同靶点的 KEGG 通路富集分析。

A. GO enrichment analysis of biological processes for the common targets; B. KEGG pathway enrichment analysis of the common targets.

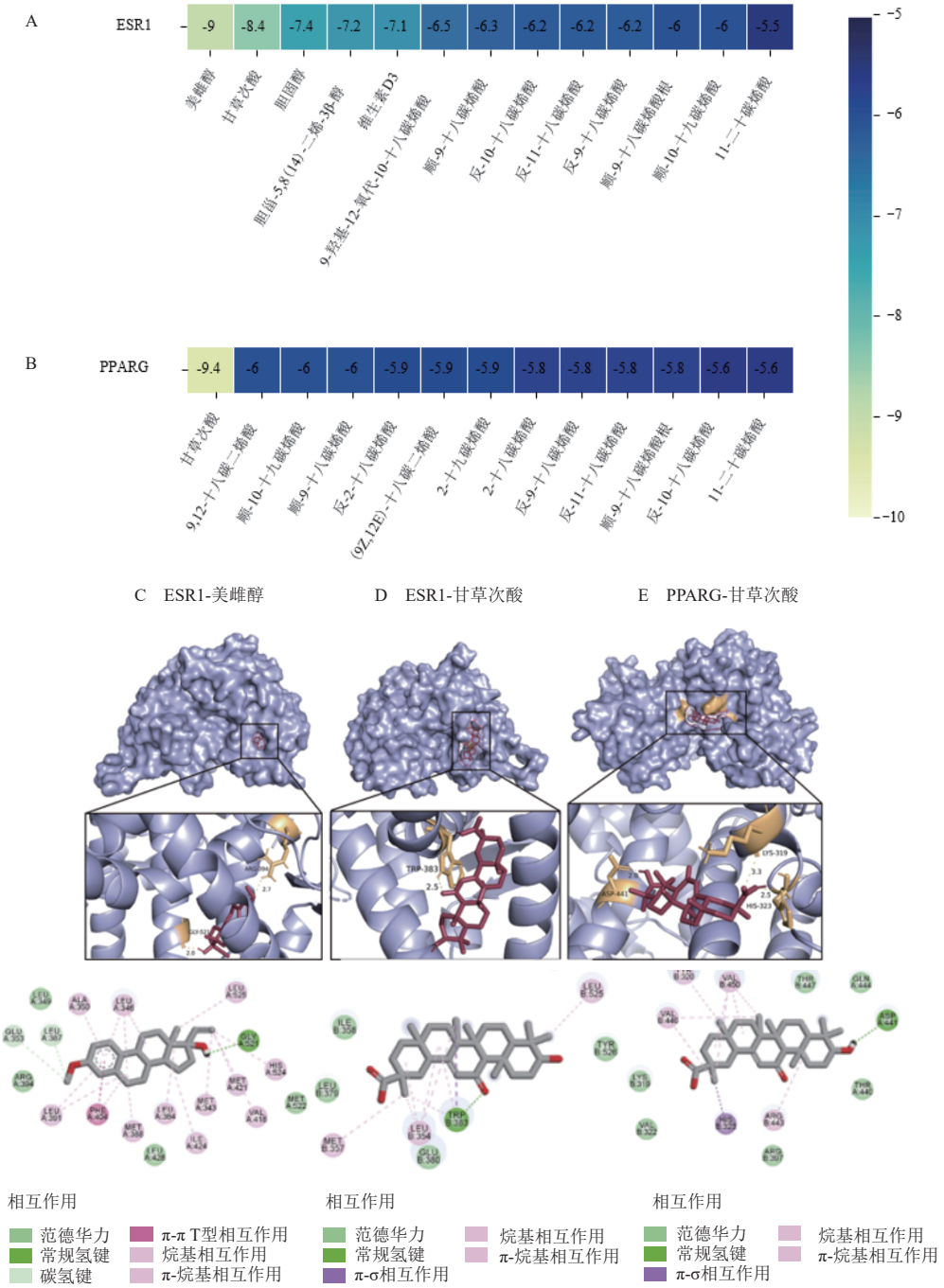
图 4　TCP 与 PD 相关靶点集中共同靶点的功能富集与整合网络分析

Figure 4　Functional enrichment and integrative network analysis of the common targets at the intersection of TCP and PD related target sets

甘草次酸复合物具有较大的 SASA(250 nm^2) 和更伸展的构象 (R_g = 2.57 nm)。相比之下，2 个 ESR1 复合物结构更为紧凑，SASA 较低 (200 nm^2)，R_g 较小 (2.25 nm)。结合自由能 (ΔG) 计算进一步显示，ESR1- 美雌醇具有最强的结合亲和力 (ΔG = －47.60±2.96 kcal/mol)，显著低于 2 个甘草次酸复合物 (ΔG ≈ －24.5 kcal/mol)，表明美雌醇是 ESR1 的高亲和力配体。美雌醇及甘草次酸分别与 ESR1 的不同残基簇结合，甘草次酸在 ESR1 与 PPARG 中结合残基不同，提示各配体 - 靶点对接的结合模式存在差异。

3　讨论

目前，PD 的药物治疗主要依赖多巴胺能药物缓解症状，但长期使用常受限于不良反应及疗效递



A. TCP 成分与 ESR1 之间预测结合亲和力的热图；B. TCP 成分与 PPARG 之间预测结合亲和力的热图；C. 美雌醇在 ESR1 配体结合口袋中的结合模式；D. 甘草次酸在 ESR1 配体结合口袋中的结合模式；E. 甘草次酸在 PPARG 配体结合口袋中的结合模式。

A. Heatmap of predicted binding affinities between TCP compounds and ESR1; B. Heatmap of predicted binding affinities between TCP compounds and PPARG; C. Binding mode of mestranol within the ligand-binding pocket of ESR1; D. Binding mode of enoxolone within the ligand-binding pocket of ESR1; E. Binding mode of enoxolone within the ligand-binding pocket of PPARG.

图 5 TCP 成分与 ESR1 及 PPARG 的分子对接结果

Figure 5 Molecular docking results of TCP compounds with ESR1 and PPARG

减[27-28]。相比之下，传统中医药凭借其整体调节理念、多靶点协同作用及相对良好的安全性，在 PD 治疗中展现出独特潜力[29-30]。尽管已有研究[16-21]表明 TCP 具有神经保护作用，但其活性成分、治疗靶点及作用机制尚未得到系统阐明。本研究全面分析中药数据库中 TCP 的化学成分，预测其治疗 PD 的潜在靶点，评估其在人体组织中的作用位点，并通过富集分析阐明 TCP 介导神经保护作用的分子通路。此外，通过模拟分子对接和分子动力学验证了 TCP 成分与关键靶点的相互作用。本研究首次系统阐释 TCP 通过多成分、多靶点、多通路机制在 PD 治疗中发挥的神经保护作用。在中医药理论中，TCP 被归类为入肝、肾、心经的补益类药材，此记载见于《中华人民共和国药典（2025 年版）》[31]。值得注意的是，靶点 - 组织网络拓扑分析也显示，TCP 中有效成分不仅可能与神经及免疫组织中的靶点相互作用，还与肝脏及心脏组织存在关联。这一系统层面的发现为 TCP 的传统归经理论提供了药理学依据，进一步支持其在 PD 治疗中应用的合理性。

本研究从 BATMAN 和 HERB 数据库中获得的 TCP 化学成分主要包括脂类及多种氨基酸。这些成分的预测靶点显著富集于与 PD 发病机制密切相关的生物通路及过程，如免疫与炎症、神经元功能与存活以及细胞代谢等[32-34]。通过整合成分 - 靶点预测与分子对接结果，笔者发现 TCP 的多种成分与 ESR1 和 PPARG 存在相互作用，且表现出较强的结合亲和力及较低的结合自由能（＜ －5 kcal/mol）。分子动力学模拟进一步证实这些复合物的稳定性及高亲和力。这些计算发现与美雌醇的已知药理学特性一致：作为一种合成雌激素，美雌醇在体内代谢转化为炔雌醇后，可作为 ESR1 配体激活雌激素信号通路[35-37]。尽管美雌醇已被报道为 ESR1 的配体[36]，但甘草次酸与 ESR1 及 PPARG 的相互作用此前尚未见文献记载。

ESR1 基因编码雌激素受体 α，该受体在介导雌激素信号传导中起关键作用[38-39]。越来越多的证据表明，雌激素通过多种途径发挥神经保护作用[40]，包括抗氧化、抗炎及调节 PI3K-Akt 等细胞信号级联反应[41-43]。*PPARG* 基因编码 PPARG，该激素受体超家族成员在细胞代谢、炎症及免疫细胞调控中具有重要作用[44-45]。尽管这 2 个靶点均涉及神经退行性疾病相关病理过程（如炎症、氧化应激和代谢紊乱），但 ESR1 和 PPARG 与 PD 病理生理之间的直接联系尚未完全明确。因此，本研究发现 TCP 有效成分与这些靶点的相互作用，可能揭示了 TCP 调控 PD 相关过程的新机制通路，为后续的实验验证及临床转化提供新方向。

4 结论

本研究通过网络药理学及计算机模拟，阐明 TCP 治疗帕金森病的“多成分 - 多靶点 - 多通路”调控机制。TCP 的 42 种活性成分可靶向 PPARG 及 ESR1 等关键靶点，并通过 PI3K-Akt 及 cAMP 等信号通路调控神经递质传递、免疫炎症反应及氧化应激。分子对接与动力学模拟进一步验证了美雌醇 -ESR1、甘草次酸 -ESR1 及甘草次酸 -PPARG 复合物的稳定相互作用，为深入探究 TCP 的神经保护作用奠定了理论基础。

参考文献：

[1] Morris H R, Spillantini M G, Sue C M, *et al*. The pathogenesis of Parkinson's disease[J]. Lancet, 2024, 403(10423): 293-304.

[2] Shahnawaz M, Mukherjee A, Pritzkow S, *et al*. Discriminating α-synuclein strains in Parkinson's disease and multiple system atrophy[J]. Nature, 2020, 578(7794): 273-277.

[3] Soto C, Pritzkow S. Protein misfolding, aggregation, and conformational strains in neurodegenerative diseases[J]. Nat Neurosci, 2018, 21(10): 1332-1340.

[4] Müller-Nedebock A C, Dekker M C J, Farrer M J, *et al*. Different pieces of the same puzzle: a multifaceted perspective on the complex biological basis of Parkinson's disease[J]. NPJ Parkinsons Dis, 2023, 9(1): 110.

[5] Sian-Hulsmann J, Riederer P, Michel T M. Metabolic dysfunction in Parkinson's disease: unraveling the glucose-lipid connection[J]. Biomedicines, 2024, 12(12): 2841.

[6] Guo X Y, Song D Y, Wu M Y, *et al*. Parkinson's disease: the epidemiology, risk factors, molecular pathogenesis, prevention, and therapy[J]. MedComm(2020), 2025, 6(12): e70540.

[7] Menozzi E, Schapira A H V. Prospects for disease slowing in Parkinson disease[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2025, 65(1): 237-258.

[8] Connolly B S, Lang A E. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review[J]. J Am Med Assoc, 2014, 311(16): 1670-1683.

[9] Armstrong M J, Okun M S. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review[J]. J Am Med Assoc, 2020, 323(6): 548-560.

[10] 周丽丽, 王文昭. 帕金森病痴呆的神经网络机制和药物治疗进展[J]. 世界临床药物, 2016, 37(10): 667-672.

[11] Heim B, Poewe W. Unmet needs in the pharmacological management of motor symptoms in Parkinson's disease[J]. J Parkinsons Dis, 2025, 23: 1877718X251352416.

[12] Power D, Crotty G F. Advances in the pharmacological management of Parkinson's disease[J]. Curr Treat Options Neurol, 2025, 27(1): 22.

[13] Wang M, Wang C, Zhao K, *et al*. Bioactive compounds from Chinese herbal plants for neurological health: mechanisms, pathways, and functional food applications[J]. Front Nutr, 2025, 12: 1537363.

[14] Muzaffer U, Gull B, Ahmed Z, *et al*. Neuropharmacological interventions of plant origin for Parkinson's disease: a comprehensive appraisal[J]. Curr Neuropharmacol, 2025, 23(14): 1816-1840.

[15] Chen P, Zhang J, Wang C, *et al*. The pathogenesis and treatment mechanism of Parkinson's disease from the perspective of traditional Chinese medicine[J]. Phytomedicine, 2022, 100: 154044.

[16] Zhong J, Ye S, Zhou X, *et al*. *Plastrum testudinis* extracts promote NSC differentiation into dopaminergic neurons by regulating the interaction of TET1 and FoxA2[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 9104135.

[17] Ye S, Zhong J, Huang J, *et al*. Protective effect of *Plastrum testudinis* extract on dopaminergic neurons in a Parkinson's disease model through DNMT1 nuclear translocation and SNCA's methylation[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 141: 111832.

[18] Ren H, Shen G, Tang J, *et al*. Promotion effect of extracts from *Plastrum testudinis* on alendronate against glucocorticoid-induced osteoporosis in rat spine[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 10617.

[19] Chen M Y, Li M, Xu Q Y, *et al*. Therapeutic potential of xtr-miR-22-3p from *Plastrum testudinis* in acute promyelocytic leukemia[J]. J Asian Nat Prod Res, 2025, 27(3): 387-399.

[20] Zhang P, Chen H, Shen G, *et al*. Network pharmacology integrated with experimental validation reveals the regulatory mechanism of *Plastrum testudinis* in treating senile osteoporosis[J]. J. Ethnopharmacol, 2021, 276: 114198.

[21] Yi L, Ma H, Yang X, *et al*. Cotransplantation of NSCs and ethyl stearate promotes synaptic plasticity in PD rats by Drd1/ERK/AP-1 signaling pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 321: 117292.

[22] Xin M, Ping Y, Zhang Y, *et al*. Metabolomic and lipidomic profiling of traditional Chinese medicine *Testudinis Carapax et Plastrum* and its substitutes[J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1549834.

[23] Li S, Xiao W. General expert consensus on the application of network pharmacology in the research and development of new traditional Chinese medicine drugs[J]. Chin J Nat Med, 2025, 23(2): 129-142.

[24] Joshi C P, Baldi A, Kumar N, *et al*. Harnessing network pharmacology in drug discovery: an integrated approach[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2025, 398(5): 4689-4703.

[25] Sherman B T, Hao M, Qiu J, *et al*. DAVID: a web server for functional enrichment analysis and functional annotation of gene lists(2021 update)[J]. Nucleic Acids Res, 2022, 50(W1): W216-W221.

[26] Huang D W, Sherman B T, Lempicki R A. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources[J]. Nat Protoc, 2009, 4(1): 44-57.

[27] Olanow C W, Stern M B, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease(2009)[J]. Neurology, 2009, 72(21 Suppl 4): S1-S136.

[28] Cilia R, Cereda E, Klersy C, *et al*. Parkinson's disease beyond 20 years[J]. J. Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015, 86(8):

849-855.

[29] Wang Z Y, Liu J, Zhu Z, *et al*. Traditional Chinese medicine compounds regulate autophagy for treating neurodegenerative disease: a mechanism review[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 133: 110968.

[30] Huang L, Hong J, Wang Y. Traditional Chinese medicine for non-motor symptoms in Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis of RCTs[J]. Medicine(Baltimore), 2023, 102(30): e34425.

[31] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典一部(2025年版)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2025: 194-195.

[32] Tansey M G, Wallings R L, Houser M C, *et al*. Inflammation and immune dysfunction in Parkinson disease[J]. Nat Rev Immunol, 2022, 22(11): 657-673.

[33] Mark J R, Tansey M G. Immune cell metabolic dysfunction in Parkinson's disease[J]. Mol Neurodegener, 2025, 20(1): 36.

[34] Majernikova N, Caiado M J, Seinstra R I, *et al*. Ferroptosis inhibition protects against α-synuclein-related neuronal cell death[J]. Cell Death Dis, 2025, 17(1): 78.

[35] Schmider J, Greenblatt D J, von Moltke L L, *et al*. Biotransformation of mestranol to ethinyl estradiol *in vitro*: the role of cytochrome P-450 2C9 and metabolic inhibitors[J]. J Clin Pharmacol, 1997, 37(3): 193-200.

[36] Muechler E K, Kohler D. Properties of the estrogen receptor in the human oviduct and its interaction with ethinylestradiol and mestranol *in vitro*[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1980, 51(5): 962-967.

[37] Hyder S M, Chiappetta C, Stancel G M. Synthetic estrogen 17α-ethinyl estradiol induces pattern of uterine gene expression similar to endogenous estrogen 17β-estradiol[J]. J Pharmacol Exp Ther, 1999, 290(2): 740-747.

[38] Ellison-Zelski S J, Solodin N M, Alarid E T. Repression of ESR1 through actions of estrogen receptor α and Sin3A at the proximal promoter[J]. Mol Cell Biol, 2009, 29(18): 4949-4958.

[39] Katzenellenbogen B S, Choi I, Delage-Mourroux R, *et al*. Molecular mechanisms of estrogen action: selective ligands and receptor pharmacology[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2000, 74(5): 279-285.

[40] Azcoitia I, Barreto G E, Garcia-Segura L M. Molecular mechanisms and cellular events involved in the neuroprotective actions of estradiol. Analysis of sex differences[J]. Front Neuroendocrinol, 2019, 55: 100787.

[41] Vina J, Gambini J, Lopez-Grueso R, *et al*. Females live longer than males: role of oxidative stress[J]. Curr Pharm Des, 2011, 17(36): 3959-3965.

[42] Vegeto E, Belcredito S, Etteri S, *et al*. Estrogen receptor-α mediates the brain antiinflammatory activity of estradiol[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(16): 9614-9619.

[43] de Oliveira T S, de Oliveira L M, de Oliveira L P, *et al*. Activation of PI3K/Akt pathway mediated by estrogen receptors accounts for estrone-induced vascular activation of cGMP signaling[J]. Vascul Pharmacol, 2018, 110: 42-48.

[44] Gross B, Pawlak M, Lefebvre P, *et al*. PPARs in obesity-induced T2DM, dyslipidaemia and NAFLD[J]. Nat Rev Endocrinol, 2017, 13(1): 36-49.

[45] Ahmadian M, Suh JM, Hah N, *et al*. PPARγ signaling and metabolism: the good, the bad and the future[J]. Nat Med, 2013, 19(5): 557-566.

(编辑：王 佳)