祁娟, 杨克培, 刘珍, 等. 多技术整合解析药食同源方熟地萸山药延缓衰老的物质基础与作用机制 [J]. 食品工业科技, 2026, 47(17): 515−526. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2025090264

QI Juan, YANG Kepei, LIU Zhen, et al. An Integrated Multi-technique Approach to Uncover the Anti-aging Material Basis and Mechanism of Shudi-Yu-Shanyao, a Formula from Medicinal and Edible Herbs[J]. Science and Technology of Food Industry, 2026, 47(17): 515−526. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2025090264

· 营养与保健 ·

多技术整合解析药食同源方熟地萸山药延缓衰老的物质基础与作用机制

祁　娟[1], 杨克培[2], 刘　珍[1], 马婧雯[1], 张龙龙[1], 张凤霞[1], 蒲秀瑛[1,*]

（1.兰州理工大学生命科学与工程学院, 甘肃 兰州 730050;
2.甘肃省中药现代制药工程研究院有限公司, 甘肃 兰州 730030）

摘　要: 目的：本研究旨在探究药食同源方熟地萸山药（Shudi-Yu-Shanyao，SYS）的物质基础及延缓衰老的作用机制。方法：通过整合液相色谱-质谱技术（LC-MS）、TCMSP 数据库检索及文献挖掘，基于口服生物利用度（OB）和类药性（DL）标准筛选得到 SYS 潜在活性成分；再利用网络药理学方法识别这些活性成分延缓衰老的核心作用靶点与关键通路，并构建“成分-靶点-通路”网络以系统预测其作用机制。为系统评价 SYS 延缓衰老功效及相关机制，本研究以 D-半乳糖诱导的衰老小鼠为研究对象，通过水迷宫实验初步评估 SYS 对小鼠认知功能的影响；并综合运用 HE 染色、生化技术及分子生物技术深入探究其分子机制。结果：通过网络药理学共筛选到 45 个 SYS 活性成分，预测到 149 个核心作用靶点，且显著富集于多个衰老相关通路，包括癌症及阿尔茨海默病相关通路、AMPK、p53 和坏死性凋亡等关键信号通路。“成分-靶点-通路”网络拓扑分析筛选的槲皮素、棕榈油酸甲酯、獐牙菜苷、帕拉金糖及甘露三糖 5 个关键成分可能是介导 SYS 延缓衰老的关键活性成分。动物功效结果显示，SYS 有效改善了模型小鼠的衰老状态；认知行为测试结果发现，与模型组相比，SYS 处理组小鼠找寻平台的速度明显加快，记忆平台位置的能力也显著增强。具体表现在，中、高剂量 SYS 组小鼠穿越平台次数分别增加了 225% 和 200%，目标象限停留时间百分比分别提高了 84.32% 和 119.31%（P<0.05，P<0.01）。此外，肾功能结果显示，中、高剂量 SYS 显著降低了模型小鼠血清肌酐（CR）和尿素氮（BUN），且降幅分别达到 10.39%、4.91% 和 8.45%、3.40%（P<0.0001）。同时，在 SYS 作用下，小鼠血清与组织中超氧化物歧化酶（SOD）活力较模型组分别增强了 31.49% 和 25.26%，丙二醛（MDA）含量分别从 6.47±0.23、18.25±0.31 nmol/mg prot 降低到 5.14±0.16、15.15±0.34 nmol/mg prot（P<0.05，P<0.01）。SYS 处理还使肾组织中 p53、p21、γH2AX 和 Bax 蛋白的表达呈现不同程度的下调，而抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达则显著上调（P<0.01）。结论：SYS 中槲皮素等 5 个关键活性成分通过抑制 p53 衰老相关信号通路中关键蛋白的过度表达，调节 Bax/Bcl-2 凋亡平衡，增强机体抗氧化能力等多重机制，减轻 DNA 损伤，改善认知功能与肾功能，最终发挥延缓衰老的作用。该研究为药食同源方 SYS 的抗衰老机制提供了科学依据。

关键词: 熟地萸山药, 药食同源, 延缓衰老, 衰老小鼠, LC-MS, 网络药理学

中图分类号: R285.5　　**文献标识码:** A　　**文章编号:** 1002−0306(2026)17−0515−12

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2025090264

本文网刊:

An Integrated Multi-technique Approach to Uncover the Anti-aging Material Basis and Mechanism of Shudi-Yu-Shanyao, a Formula from Medicinal and Edible Herbs

QI Juan[1], YANG Kepei[2], LIU Zhen[1], MA Jingwen[1], ZHANG Longlong[1], ZHANG Fengxia[1], PU Xiuying[1,*]

（1.School of Life Sciences and Engineering, Lanzhou University of Technology, Lanzhou 730050, China;

收稿日期: 2025−09−23

基金项目: 甘肃省科技厅技术创新引导计划科技专员专项（24CXGA044）。

作者简介: 祁娟（1998−）, 女, 硕士研究生, 研究方向: 临床前分子药理与毒理学研究, E-mail: 2857494049@qq.com。

*** 通信作者:** 蒲秀瑛（1968−）, 女, 博士, 教授, 研究方向: 临床前分子药理与毒理学研究, E-mail: xiupu@163.com。

2.Gansu Modern Pharmaceutical Engineering Research Institute of Traditional Chinese Medicine Co., Ltd., Lanzhou 730030, China）

Abstract: Objective: To elucidate the material basis and mechanisms underlying the anti-aging effects of Shudi-Yu-Shanyao (SYS), a medicinal-food homologous formula. Methods: Potential SYS actives were screened by oral bioavailability (OB) and drug-likeness (DL) criteria, integrating LC-MS, TCMSP retrieval, and literature mining. Network pharmacology was used to identify the core targets/pathways and to construct a component-target-pathway network. Anti-aging efficacy was then evaluated in a D-galactose-induced aging mouse model. Cognitive performance was assessed by the Morris water maze. HE stain, biochemical assays, and molecular analyses explored underlying mechanisms. Results: Forty-five active components and 149 core targets were identified. Targets were enriched in aging-related pathways (including cancer and Alzheimer's disease pathways) and key signaling cascades such as AMPK, p53 and necroptosis. Network topology highlighted five putative key components, they were quercetin, methyl palmitoleate, swertiamarin, palatinose and manninotriose. *In vivo*, SYS effectively mitigated aging phenotypes and improved cognition: compared with the model group, the medium and high-dose groups showed 225% and 200% more platform crossings; 84.32% and 119.31% longer time in the target quadrant, respectively (P<0.05, P<0.01). Renal function improved, with serum creatinine reduced by 10.39% (medium) and 8.45% (high), and blood urea nitrogen reduced by 4.91% (medium) and 3.40% (high) (P<0.0001). Antioxidant capacity increased (SOD activity, compared with the model group, up by 31.49% in serum and 25.26% in kidney), while MDA decreased (serum: 6.47±0.23 to 5.14±0.16 nmol/mg prot; kidney: 18.25±0.31 to 15.15±0.34 nmol/mg prot; P<0.05, P<0.01). SYS downregulated p53, p21, γH2AX, and Bax, while upregulated Bcl-2 in renal tissue (P<0.01). Conclusion: SYS delays aging, with quercetin and other components likely acting via multi-target mechanisms that attenuate DNA damage, enhance antioxidant defenses, modulate Bax/Bcl-2 mediated apoptosis, and suppress overactivation of the p53 pathway. These findings provide a scientific basis for SYS as a medicinal-food homologous anti-aging intervention.

Key words: Shudi-Yu-Shanyao; medicine food homology; anti-aging; aging mouse; LC-MS; network pharmacology

随着全球人口老龄化趋势加剧，衰老及相关功能衰退的防治已成为生命科学领域的重大挑战[1]。衰老（Aging）作为复杂且贯穿生命始终的生物学过程，会伴随机体多系统生理功能退行性下降，显著增加认知障碍、肾功能减退等年龄相关疾病风险[2−3]。目前，以雷帕霉素、二甲双胍等为代表的合成药物虽在临床前研究中展现出良好的延缓衰老潜力。然而，长期应用容易引发免疫抑制、胃肠道反应等不良反应，限制了其应用前景[4−5]。现代药理研究发现，许多药食同源植物通过调节氧化应激、抑制炎症反应、调控细胞凋亡发挥延缓衰老的作用，呈现出多靶点、多通路和安全性高等优势，在抗衰老领域中展现出巨大的应用潜力[6−10]。在此背景下，系统挖掘具有延缓衰老作用的药食同源植物具有重要的科学价值和现实意义。

熟地黄（由地黄炮制而成）、山药及山茱萸，其原料来源均为我国传统的药食同源植物，是经典名方“六味地黄丸”的核心组方，且各味植物都呈现出延缓衰老的功效[11−14]，然而，三者配伍是否产生协同增效作用，其延缓衰老的物质基础及分子机制缺乏系统的科学阐释[15−17]。鉴于此，本研究以熟地萸山药（Shudi-Yu-Shanyao, SYS）为研究对象，揭示其延缓衰老的物质基础及作用机制。该方是在“君臣佐使”与“三阴同补”中医理论的指导下，将熟地黄、山茱萸和山药按照一定比例，配伍组成熟地萸山药方。方中，熟地黄为君，滋肾填精，固生命之本；山茱萸与山药为臣，补肝固涩、健脾益胃。三者配伍，体现了调和先天与后天的中医法则，也为该药食同源组方的配伍以及探索其抗衰老潜力提供了理论依据[14]。

本研究在研发 SYS 药食同源功能性食品的同时，将中医“补肾抗衰”理论与现代研究技术相结合，通过网络药理学、动物实验验证及分子生物学技术的整合，科学解析 SYS 的物质基础及协同延缓衰老机制，构建从整体行为到信号通路的多层次评价体系。这一研究策略不仅有助于推动药食同源产品的研发从“经验筛选”向“理论指导下的系统验证”转变，也为开发针对人口老龄化的天然延缓衰老的功能性食品策略提供科学范式与实践依据。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

KM 种小鼠（SPF 级，雌雄各半，体重 20±5 g，n=60） 中国农业科学院兰州兽医研究所，许可证编号：SYXK（甘）2019-0001。动物实验均符合动物伦理要求，伦理审批号：2024-002；熟地萸山药（SYS） 由甘肃省高校中藏药筛选评价及深加工重点实验室自制（通过水提结合冷冻干燥技术获得 SYS），其相对于浸膏的得率为 76.73%，总糖含量为 70.13%（苯酚-硫酸法）；D-半乳糖、白藜芦醇（Res） 阿拉丁试剂公司；4% 多聚甲醛通用型组织固定液、ECL 化学发光底物试剂盒 兰杰柯科技有限公司；肌酐（CR）测定试剂盒、尿素氮（BUN）测试盒、尿酸（UA）测试盒、超氧化物歧化酶（SOD）试剂盒、丙二醛（MDA）试剂盒 南京建成生物工程研究所；BCA 蛋白浓度测定试剂盒 江苏碧云天；兔抗鼠 GAPDH 单克隆抗体、兔单克隆抗体 p53、p21、γH2AX、Bcl-2、Bax

Abcam Company 公司。

ACQUITY UPLC I-Class HF 型高效液相色谱仪、ACQUITY UPLC HSS T3 型(100 mm×2.1 mm, 1.8 μm)色谱柱、ACQUity UPLC PDA 检测器　美国 Waters 公司; Thermo-Obritrap-QE 型高分辨液相色谱质谱联用仪　赛默飞世尔科技公司; Flyde-A 型 Morris 水迷宫　广州飞迪生物科技有限公司; CEBO-6 型组织研磨仪　常州乐天实验器材公司; TGL16F 型高速冷冻离心机　长沙英泰仪器有限公司; Elx808 型酶标仪　美国 Biotek 公司; DYY-6D 型电泳仪、WD-9405F 型水平脱色摇床　北京六一生物科技有限公司; BioSpectrum410 型凝胶成像系统　美国 Bio-Rad 公司。

1.2　实验方法

1.2.1　LC-MS 鉴定熟地萸山药化学成分

1.2.1.1　熟地萸山药溶液的配制　称取熟地萸山药 100 mg, 加入甲醇-水溶液(V∶V=3∶1, 含内标 L-2-氯苯丙氨酸, 2 μg/mL)1 mL, 涡旋振荡 1 min, 匀质机研磨均质(60 Hz, 2 min), 超声提取 60 min, 离心(4 ℃, 12000 r/min, 10 min), 使用 0.22 μm 的有机相针孔过滤器过滤后, 取上层清液上机分析。

1.2.1.2　色谱及质谱条件　色谱柱: ACQUITY UPLC HSS T3 色谱柱(1.8 μm, 100 mm×2.1 mm); 流动相: 0.1% 甲酸水(A)-乙腈(B); 流动相流速: 0.35 mL/min; 柱温: 45 ℃; 进样量: 5 μL; 梯度洗脱程序: 0~2 min, 5%B; 2~4 min, 5%~30%B; 4~8 min, 30%~50%B; 8~10 min, 50%~80%B; 10~14 min, 80%~100%B; 14~15 min, 维持 100%B; 15.1 min 恢复至 5%B, 平衡至 16 min。离子源: 电喷雾离子源(ESI); 扫描方式: 正负离子切换; 检测方式: Full MS; 分辨率: 70000(full mass), 7500(dd~MS); 扫描范围: 100~1200 m/z; 喷雾电压: +3800 V(正离子), –3000 V(负离子); 毛细管温度: 320 ℃; 辅助气加热温度: 350 ℃; 归一化碰撞能量(NCE)阶梯: 10、20 和 40 eV[18−19]。

1.2.2　网络药理学分析

1.2.2.1　SYS 主要成分及靶点筛选　以“熟地黄”“山茱萸”“山药”为关键词, 在中药系统药理学数据库(TCMSP, https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php), 以口服生物利用度(OB)≥30%, 类药性(DL)≥0.18 为条件进行检索, 获取 SYS 活性成分。鉴于该数据库固有的局限性、植物提取方法的差异以及 LC-MS 检测技术基质效应的干扰, 本研究在数据库预测成分的基础上, 将 LC-MS 检测结果中含量排名前 10 的成分与熟地黄、山茱萸、山药中抗氧化关键性成分地黄苷 D(Rhmannioside D)、槲皮素(Quercetin)及绿原酸(Chlorogenic acid)[11,20−22] 额外补充到后续的网络构建与分析中, 以增强预测网络的全面性和可靠性, 也使后续“成分-靶点-通路”网络更能反映真实的药理作用基础。合并上述结果, 导入 PubChem 数据库(https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/)进行结构查询, 获得 SMILES 号再导入 Swiss Target Prediction(http://swisstargetprediction.ch/)数据库中, 得到 SYS 的潜在作用靶点。

1.2.2.2　衰老靶点筛选　在 GeneCards 数据库(https://www.genecards.org/)和 OMIM 数据库(https://www.omim.org)中, 以“aging”和“senescence”为检索词, 检索并去重后收集衰老相关靶点, 将其与成分作用靶点映射取交集[23], 获得 SYS 延缓衰老的潜在作用靶点。

1.2.2.3　蛋白相互作用(PPI)网络构建及核心靶点筛选　在 String 平台(https://cn.string-db.org/), 设定物种为“Homo sapiens”, 置信度为 0.9, 删除游离节点, 获取潜在作用靶点的蛋白-蛋白相互作用(Protein-Protein Interaction Networks, PPI)数据。将所得文件导入 Cytoscape 3.7.2 软件中构建 PPI 网络, 利用内置插件 CytoNCA 分析网络中节点的介数中心性(BC)、接近中心性(CC)及度值(DC), 进而找到核心靶点[24]。

1.2.2.4　基因本体(GO)功能分析及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析　将核心靶点输入 DAVID(https://david.ncifcrf.gov/)数据库中, 选择物种为“H.sapiens”, 进行 GO 功能和 KEGG 信号通路的富集分析。通过微生信平台(https://www.bioinformatics.com.cn/)对显著富集的条目(P-value<0.05), 分别采用柱状图(GO)和气泡图(KEGG)进行可视化展示。

1.2.2.5　“成分-靶点-通路”网络构建　利用 Cytoscape 3.7.2 软件, 构建“成分-靶点-通路”网络, 通过软件的“Analyse Network”功能对网络进行拓扑分析, 根据 Degree 值排名筛选 SYS 延缓衰老的关键成分。

1.2.3　熟地萸山药延缓小鼠衰老的作用机制研究

1.2.3.1　实验分组及造模　60 只 KM 种小鼠适应性喂养 7 d 后, 被随机分为 6 组(n=10): 对照组(Control)、模型组(Model)、白藜芦醇(Res)、熟地萸山药低剂量组(LS)、熟地萸山药中剂量组(MS)和熟地萸山药高剂量组(HS)。除对照组外, 其余各组小鼠皮下注射 D-半乳糖建立衰老小鼠模型[25−26]。SYS 剂量设置依据是根据课题组前期熟地萸山药的急性毒性试验结果的最大耐受量(27 g/kg)的 1/10 确定的高剂量, 1/20 为低剂量, 因此, 熟地萸山药低、中、高剂量分别设置为 1.35、2.21 和 2.7 g/kg/d 进行灌胃治疗。白藜芦醇组小鼠按 100 mg/kg/d 剂量进行灌胃[27]。对照组和模型组小鼠每日灌胃等体积的纯化水, 1 次/d, 连续 42 d, 期间进行水迷宫实验。42 d 后, 小鼠禁食不禁水 24 h, 分别采集血液和肾组织进行后续检测。

1.2.3.2　小鼠一般状态观察及体质量监测　在实验过程中, 每日观察记录各组小鼠的体质量、行为变

化、精神状态及毛发等变化。

1.2.3.3 水迷宫(Morris)实验 给药干预 3 周后,采用 Morris 水迷宫实验评估 SYS 对衰老小鼠学习能力和记忆能力的影响。实验周期共 7 d,包括前 6 d 的定位导航训练和第 7 d 的空间探索实验[26]。

在定位导航训练中,每只小鼠每天接受 3 轮训练,将小鼠从平台所在象限的对角象限放入水中,记录其找到平台所需的时间和找到隐藏平台所经过的路径,若小鼠在 60 s 内未能找到平台,则将其引导至平台,并在平台上停留 10 s,以形成空间记忆。

第 7 d 进行空间探索实验,撤去水中平台后,将小鼠从任一入水点放入水中,允许其自由探索 60 s,记录小鼠在平台所在象限停留时间的百分比及穿越原平台位置的次数,以此作为评价其空间记忆保持能力的指标。

1.2.3.4 肾损伤标志物的检测及组织病理学观察 小鼠摘眼球取血后,在 4 ℃ 下以 3500 r/min 离心 15 min 获得血清。按照试剂盒说明书,检测血清中 CR、BUN 及 UA 的含量。钝性分离肾脏,剪取部分肾组织用 4% 多聚甲醛固定,石蜡包埋,切成 5 μm 薄片,苏木精-伊红(HE)染色,在光学显微镜下观察。

1.2.3.5 氧化应激相关指标的检测 按照 1.2.3.4 同法获得血清与肾组织,肾组织样本裂解匀浆后,低温下离心(4000 r/min, 15 min)取上清;按照试剂盒说明书步骤,检测血清与肾组织中 SOD 活性与 MDA 含量。

1.2.3.6 蛋白免疫印迹(Western Blot, WB)检测 称取肾组织样本,裂解匀浆,12000 r/min 离心 10 min,收集蛋白上清液。采用 BCA 蛋白浓度测定试剂盒测定样品蛋白浓度。经 SDS-PAGE 凝胶电泳分离后,转印至 PVDF 膜,室温封闭 1 h,用一抗(p53、p21、Bax、Bcl-2、γH2AX)及 GAPDH,于 4 ℃ 环境下孵育过夜。次日用 TBST 洗膜,二抗孵育,洗膜三次,显影,并通过化学发光成像系统可视化,利用 Image J 软件进行灰度值分析。

1.3 数据处理

LC-MS 采集的数据通过 Progenesis QI V3.0 (Nonlinear, Dynamics, Newcastle, UK)软件初步整理,用 LutMet1.0 中药数据库、LuMet-animal 标准品库及 Herb 公共数据库进行检索比对鉴定化合物。数据分析及绘图使用 Graphpad Prism(9.5)软件,组间差异性分析利用软件内置 Two-way ANOVA 功能,所有数据以平均值±SEM 表示,$P<0.05$ 时认为差异具有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 LC-MS 鉴定 SYS 化学成分

基于 LC-MS 技术的高分辨率、高精度的质谱数据,结合创新中药组学平台(LUOMICSTMCM)及标准物质数据库(LuMet-TCM),对 SYS 中化学成分进行系统鉴定,以确保鉴定结果的全面性与准确性。最终共鉴定出 11 类化学成分,包括萜类、黄酮类、酚类、糖及糖苷类生物活性成分(图 1,图 2A)。其中含量最高的前十个化合物依次为:新科斯糖(23.41%)、山栀苷甲酯(21.85%)、莫诺苷(19.53%)、甘露三糖(9.89%)、5-羟甲基糠醛(6.18%)、荧光素(4.85%)、山茱萸苷 Ⅰ(4.12%)、氧戊二酸(3.89%)、獐牙菜苷(3.26%)及帕拉金糖(3.03%)(图 2B,表 1)。其中,莫诺苷、山栀苷甲酯、5-羟甲基糠醛均已被证实具有抗氧化应激,延缓衰老等作用[28−29]。该结果为进一步探讨 SYS 的生物活性及其潜在应用提供了重要的物质基础。

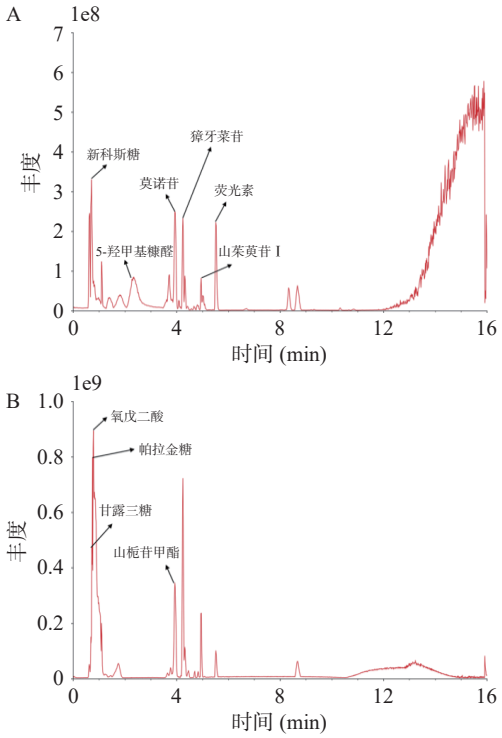


图 1 SYS 的正、负离子模式下的总离子色谱

Fig.1 Total ion chromatogram in positive and negative ion modes of SYS

注:(A)正离子模式下的总离子色谱,(B)负离子模式下的总离子色谱;图中所标注的为 SYS 组分中含量排名前 10 的化合物。

表 1 SYS 组分中含量排名前 10 化合物鉴定结果

Table 1 Identification results of the top 10 compounds in SYS components

化合物名称	分子式	保留时间 (min)	理论 (m/z)	实际 (m/z)	质量误差 (ppm)
新科斯糖	$C_{18}H_{32}O_{16}$	0.69	543.1322	543.1319	−0.57
山栀苷甲酯	$C_{17}H_{26}O_{11}$	3.93	451.1457	451.1459	0.41
莫诺苷	$C_{17}H_{26}O_{11}$	3.93	429.1368	429.1363	−0.99
甘露三糖	$C_{18}H_{32}O_{16}$	0.69	549.1672	549.1672	−0.02
5-羟甲基糠醛	$C_6H_6O_3$	2.33	127.039	127.0391	1.38
荧光素	$C_{11}H_8N_2O_3S_2$	5.53	281.0049	281.0048	−0.56
山茱萸苷I	$C_{24}H_{30}O_{14}$	4.94	565.1528	565.1524	−0.7
氧戊二酸	$C_5H_6O_5$	0.77	191.0199	191.0193	−3.2
獐牙菜苷	$C_{16}H_{22}O_9$	4.31	359.1337	359.1334	−0.75
帕拉金糖	$C_{12}H_{22}O_{11}$	0.7	387.1144	387.1144	−0.17

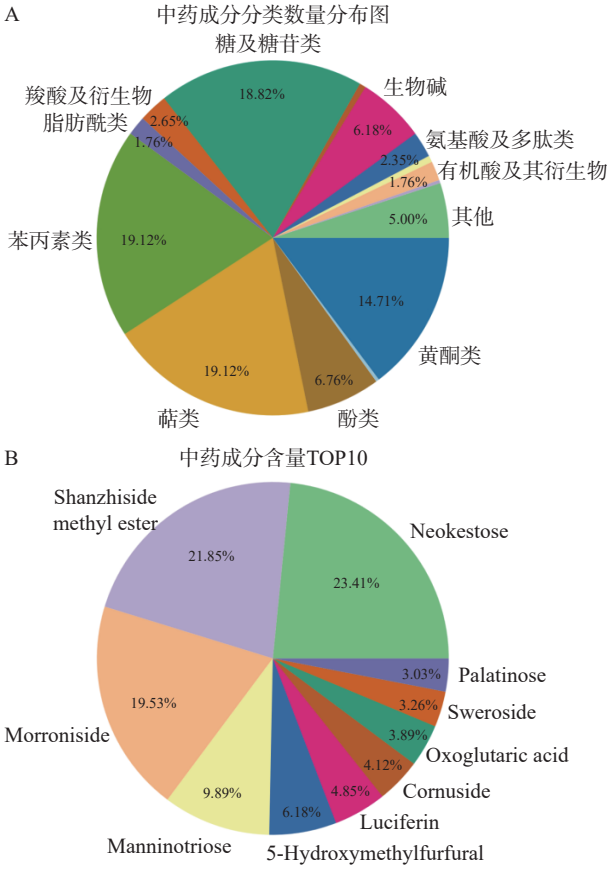


图 2　SYS 的化学成分分析

Fig.2　Chemical component analysis of SYS

注：(A) SYS 成分分类含量分布图，(B)SYS 成分含量排名前 10(TOP10)分布图；Neokestose-新斯科糖；Shanzhiside methyl ester-山栀苷甲酯；Morroniside-莫诺苷；Manninotriose-甘露三糖；5-Hydroxymethylfurfural-5-羟甲基糠醛；Luciferin-荧光素；Cornuside-山茱萸苷 I；Oxoglutaric acid-氧戊二酸；Swerosid-獐牙菜苷；Palatinose-帕拉金糖。

2.2　网络药理学分析

2.2.1　SYS 延缓衰老活性成分筛选和作用靶点预测

通过 LC-MS 检测及 TCMSP 数据库检索，确定了 45 个 SYS 的化学成分，见表 2。继而，利用 SwissTargetPrediction 数据库预测到 603 个成分靶点，再与 GeneCard 和 OMIM 数据库检索到的 4882 个衰老靶点取交集，得到 386 个潜在作用靶点，绘制韦恩图，如图 3A 所示。

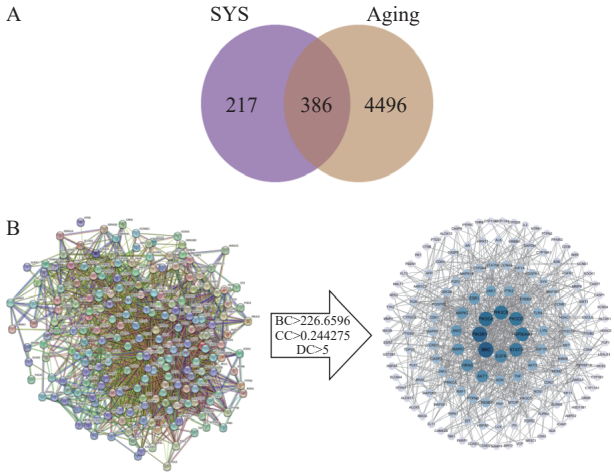


图 3　SYS 的核心作用靶点分析

Fig.3　Analysis of potential therapeutic targets of SYS

注：(A)SYS 与疾病靶点 Venn 图，(B)SYS 核心靶点 PPI 网络图；图 A 中紫色为药物靶点数，黄色为疾病靶点数。

2.2.2　PPI 网络构建和核心靶点的筛选

如图 3B 所示，以大于 BC、CC 和 DC 中位数(分别是 226.6596，0.244275 和 5)作为阈值对潜在作用靶点进行筛选，筛选出 149 个核心靶点，包括非受体酪氨酸激酶

表 2　SYS 活性成分信息

Table 2　Information on the active ingredients of SYS

编号	成分名称	编号	成分名称
SDH1	Sitosterol(谷甾醇)	SY3	Kadsurenone(海风藤酮)
SDH2	Stigmasterol(豆甾醇)	SY4	Hancinone C(汉黄芩酮C)
SDH3	EIC(甘草苷)	SY5	24-Methylcholest-5-enyl-3belta-O-glucopyranoside_qt(24-甲基胆-5-烯-3β-O-吡喃葡萄糖苷)
SDH4	Methyl (2E,4E)-hexadeca-2,4-dienoate((2E,4E)-十六碳-2,4-二烯酸甲酯)	SY6	Campesterol(菜油甾醇)
SDH5	Methylpalmitoleate(棕榈油酸甲酯)	SY7	Isofucosterol(异岩藻甾醇)
SDH6	Rehmaglutin B(地黄苷B)	SY8	Dioscoreside C_qt(薯蓣皂苷C)
SDH7	Catalpol(梓醇)	SY9	Diosgenin(薯蓣皂苷元)
SDH8	Leonuride(益母草苷)	SY10	Isorhamnetin(异鼠李素)
SDH9	Rehmannioside A(地黄苷A)	SY11	Cholesterol(胆固醇)
SZY1	Mandenol(扁桃醇)	LC1	Neokestose(新斯科糖)
SZY2	Ethyl linolenate(亚麻酸乙酯)	LC2	Shanzhiside methyl ester(山栀苷甲酯)
SZY3	Poriferast-5-en-3beta-ol(多孔甾-5-烯-3β-醇)	LC3	Morroniside(莫诺苷)
SZY4	Diop(地黄普A)	LC4	Manninotriose(甘露三糖)
SZY5	Ethyl oleate (NF)(油酸乙酯(NF))	LC5	5-Hydroxymethylfurfura(5-羟甲基糠醛)
SZY6	Leucanthoside(白花苷)	LC6	Luciferin(荧光素)
SZY7	Beta-sitosterol(β-谷甾醇)	LC7	Cornuside(山茱萸苷)
SZY8	2,6,10,14,18-Pentamethylicosa-2,6,10,14,18-pentaene(2,6,10,14,18-五甲基二十碳-2,6,10,14,18-五烯)	LC8	Oxoglutaric acid(氧戊二酸)

续表 2

编号	成分名称	编号	成分名称
SZY9	Cornudentanone(山茱萸酮)	LC9	Swerosid(獐牙菜苷)
SZY10	Hydroxygenkwanin(羟基芫花素)	LC10	Palatinose(帕拉金糖)
SZY11	Telocinobufagin(远华蟾蜍精)	BC1	Rhmannioside D(地黄苷D)
SZY12	Tetrahydroalstonine(四氢鸡骨常山碱)	BC2	Quercetin(槲皮素)
SY1	Piperlonguminine(胡椒长林宁碱)	BC3	Heriguard(绿原酸)
SY2	(-)-Taxifolin((-)-花旗松素)		

注: SDH1、SDH2等代表熟地黄; SZY1、SZY2等代表山茱萸; SY1、SY2等代表山药; LC1、LC2等代表LC-MS中含量排名前10成分; BC1、BC2等代表补充成分。

(SRC)、磷酸肌醇 3 激酶调节亚基 1(PI3KR1)、信号转导和转录激活因子 3(STAT3)、热休克蛋白 90α 家族 A 类成员 1(HSP90AA1)、表皮生长因子受体(EGFR)等。

2.2.3 GO 功能和 KEGG 通路富集分析 针对上述 149 个核心靶点, 共富集到 378 个生物过程(BP)条目、61 个细胞组分(CC)条目和 107 个分子功能(MF)条目。其中, 富集显著性排名前 10 的条目(图 4A)表明, 核心靶点主要参与细胞对氮化合物的反应、系统过程的调节及蛋白质磷酸化等生物过程; 主要定位于受体复合物、膜筏、突触膜、神经元细胞体等结构; 并且表现出蛋白激酶活性、蛋白酪氨酸激酶活性等分子功能。这些结果提示核心靶点可能通过调控蛋白激酶介导的信号转导网络, 在细胞应激响应与程序性死亡调控中发挥关键作用。KEGG 共识别到 228 条显著富集的通路, 选择 *P* 值最小的前 20 条, 通过气泡图对其进行可视化展示(图 4B)。这些通路主要涉及癌症和阿尔茨海默病信号通路、AMPK、p53 及坏死性凋亡等与衰老相关的多种信号通路。

综上, SYS 可能通过作用于 SRC、PI3K、STAT3 等核心靶点, 调控 AMPK /p53 等信号通路, 从而发挥延缓衰老的作用。p53 信号通路的激活与 Bax/Bcl-2 介导的凋亡平衡是调控衰老进程的两个关键环节[30]。因此, 为从分子层面验证 SYS 的延缓衰老作用, 本研究后续将采用 Western Blot 方法对 p53/p21 及 Bax/Bcl-2 蛋白的表达水平进行验证, 以解析 SYS 延缓衰老的作用机制。

2.2.4 “成分-靶点-通路”网络分析 为系统阐明 SYS 活性成分、靶点和通路之间的相互关系, 本研究运用 Cytoscape 3.7.2 软件构建“成分-靶点-通路”相互作用的可视化网络, 该网络包含 216 个节点和 881 条边(图 5)。通过拓扑分析, 筛选出排名前 5 的关键活性成分, 包括槲皮素、棕榈油酸甲酯、獐牙菜苷、帕拉金糖及甘露三糖, 从系统层面揭示出 SYS 多成分、多靶点和多通路协同发挥延缓衰老的作用特点。

2.3 SYS 对衰老小鼠一般生理状态及体质量的影响

正常对照组小鼠行动敏捷, 精神状态较好, 毛发光亮, D-半乳糖诱导后小鼠行动迟缓, 精神不佳, 毛发暗淡, 出现嗜睡。与模型组相比, 不同剂量的 SYS 及 Res 干预后, 小鼠精神状态、毛发、活动等情况均出现不同程度地改善。另外, 如图 6 所示, 各组间小鼠初始体质量无显著差异, 造模及给药干预后, 各组小鼠体质量发生变化。其中, D-半乳糖诱导后,

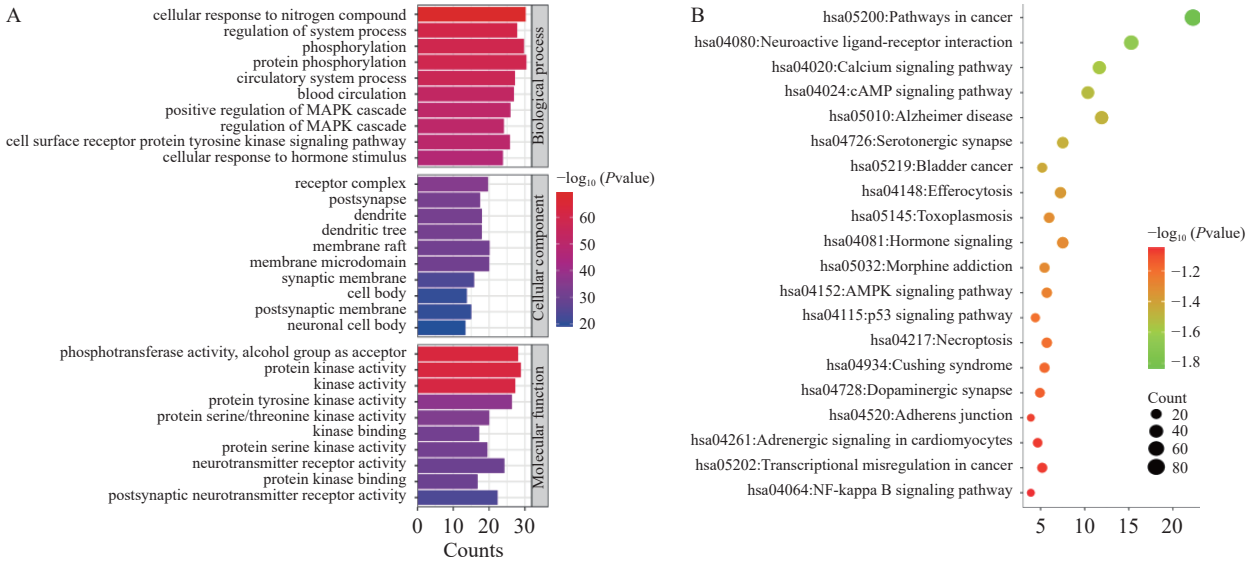


图 4 SYS 核心靶点的功能与通路富集分析

Fig.4 Functional and pathway enrichment analysis of core targets of SYS

注: (A)GO 注释富集分析直方图; (B)KEGG 通路富集分析气泡图。

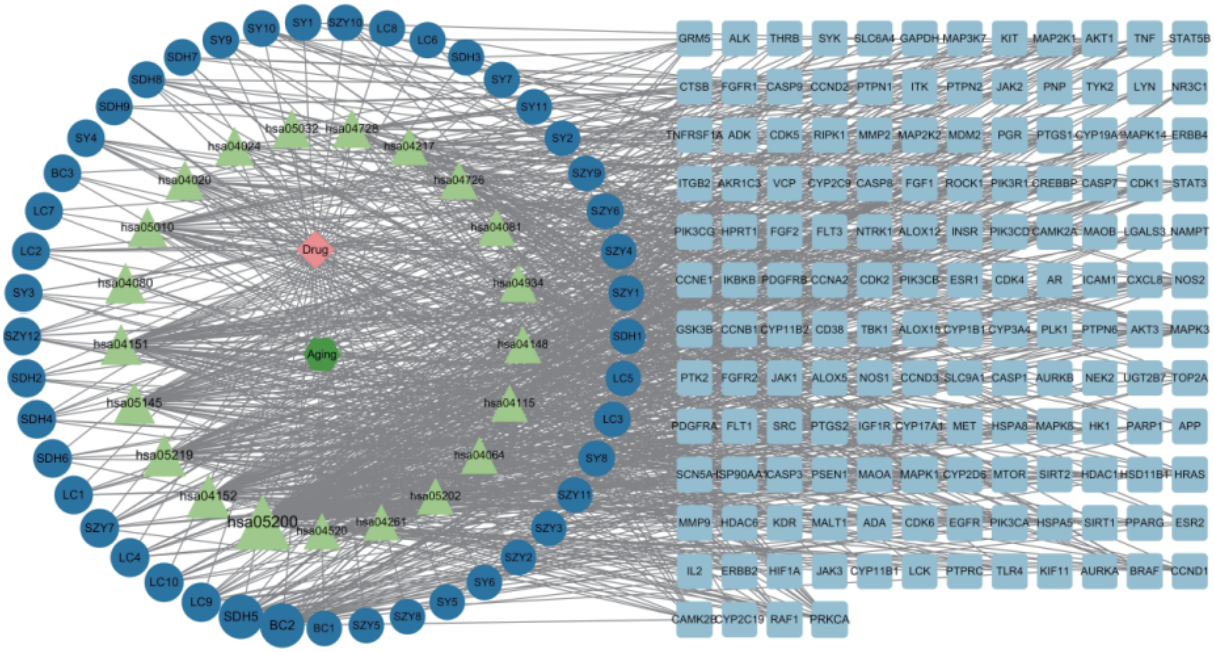


图 5　药物-成分-靶点-通路网络

Fig.5　Drug-ingredient-target-pathway network

注：深蓝色节点表示活性成分；浅蓝色节点表示作用靶点；绿色节点表示信号通路。

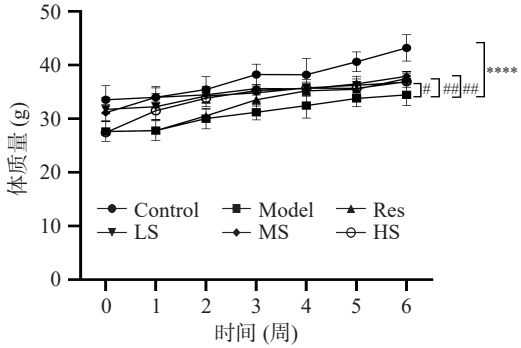


图 6　SYS 对小鼠体质量的影响(n=10)

Fig.6　Effects of SYS on body weight of mice (n=10)

注：与对照组比较，$^{****}P$<0.0001；与模型组比较，$^{\#}P$<0.05、$^{\#\#}P$<0.01。

小鼠终末体质量显著降低(42 d，P<0.0001)；Res 及中、高剂量 SYS 组小鼠的终末体质量呈现出显著升高的趋势(P<0.01，P<0.05)。该结果表明，SYS 干预有效改善了 D-半乳糖所致衰老小鼠的一般生理状态，并显著缓解了其体质量的下降。

2.4　SYS 对衰老小鼠认知功能的影响

如图 7、表 3 所示，定位导航训练结果显示，与对照组相比，模型组小鼠进入目标象限后找寻平台的路径和时间更长；而在空间探索阶段，模型小鼠穿越平台的次数及在目标象限的停留时间明显减少，分别减少了 71.43% 和 60.51%(P<0.01)，提示模型小鼠的空间学习与记忆能力显著下降，即认知功能受损，表明小鼠衰老模型建立成功。与模型组相比，经中、高剂量 SYS 及 Res 干预后，小鼠找到隐藏平台的游泳路径更为直接，且在目标象限(原来平台所在的象

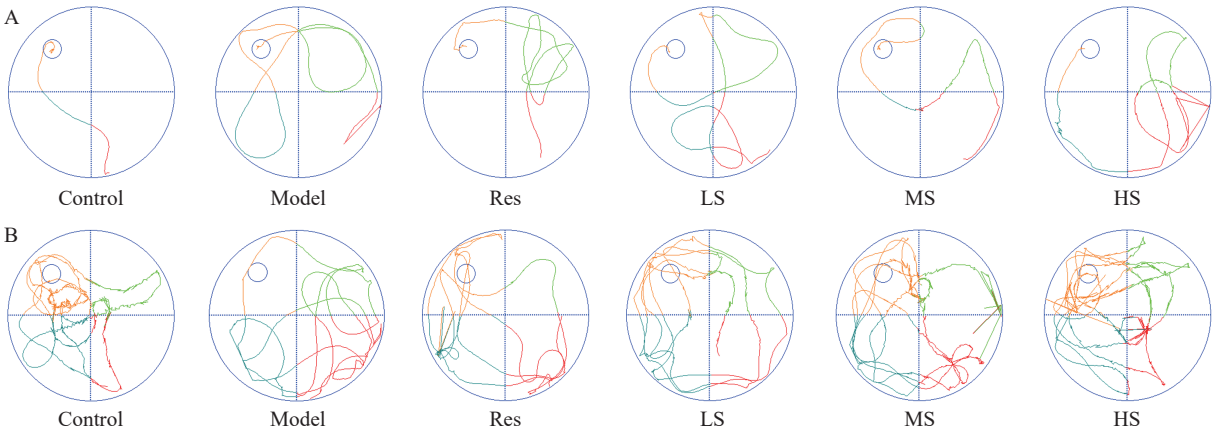


图 7　各组小鼠游泳代表性游泳路径轨迹图

Fig.7　Representative swimming path trajectory of mice in each group

注：(A)定位导航轨迹图，(B)空间探索轨迹图；第一象限：右上方，第二象限(目标象限)：左上方，第三象限：左下方，第四象限：右下方。

表 3 各组小鼠空间探索试验中目标象限内穿越平台次数、停留时间百分比比较(n=10)

Table 3 Comparison of the number of times of platform crossing and the percentage of residence time in the target quadrant in the spatial exploration experiment of mice in each group (n=10)

组别	穿越平台次数	目标象限停留时间百分比(%)
Control	3.5±0.29	45.38±2.80
Model	1±0.41**	17.92±3.40**
Res	2.75±0.25$^{\#}$	34.92±2.83$^{\#}$
LS	2±0.40	26.74±4.79
MS	3.25±0.5$^{\#\#}$	33.03±2.01$^{\#}$
HS	3±0.40$^{\#}$	39.30±2.31$^{\#\#}$

注: 目标象限停留时间百分比=(目标象限的停留时间/总测试时间)×100; 与对照组比较, $^{**}P$<0.01; 与模型组比较, $^{\#}P$<0.05、$^{\#\#}P$<0.01。

限)停留的时间和穿越平台次数显著增加, 即小鼠空间探索能力得到显著改善。其中, 中、高剂量 SYS 组小鼠穿越平台次数分别增加 225% 和 200%, 目标象限停留时间百分比分别提高 84.32% 和 119.31% (P<0.05, P<0.01)。基于上述行为学结果, 可以得出结论: SYS 显著改善了衰老小鼠认知功能的下降。

2.5 SYS 对衰老小鼠肾脏的影响

为评估 SYS 对衰老小鼠肾脏的影响, 检测了血清肾功能标志物并进行了肾脏病理组织学观察, 其结果显示, 与对照组相比, 模型组小鼠血清 CR 和 BUN 水平显著升高(P<0.0001), 分别达 79.39±1.07 μmol/L、8.15±0.04 mmol/L, 但 UA 无显著变化。经中、高剂量 SYS 干预后, CR 分别较模型组降低 10.39% 和 8.45%, BUN 降低 4.91% 和 3.40%, 其改善效果与 Res 组接近(见图 8A~C)。HE 染色结果显示(图 8D), 模型组小鼠出现肾小囊轻度扩张、肾小管上皮细胞脱落、排列稀疏, 间质炎症细胞浸润; 而 SYS 各剂量组均能不同程度地改善上述病变, 表现为肾小球结构更完整、肾小管排列紧密、炎症浸润减

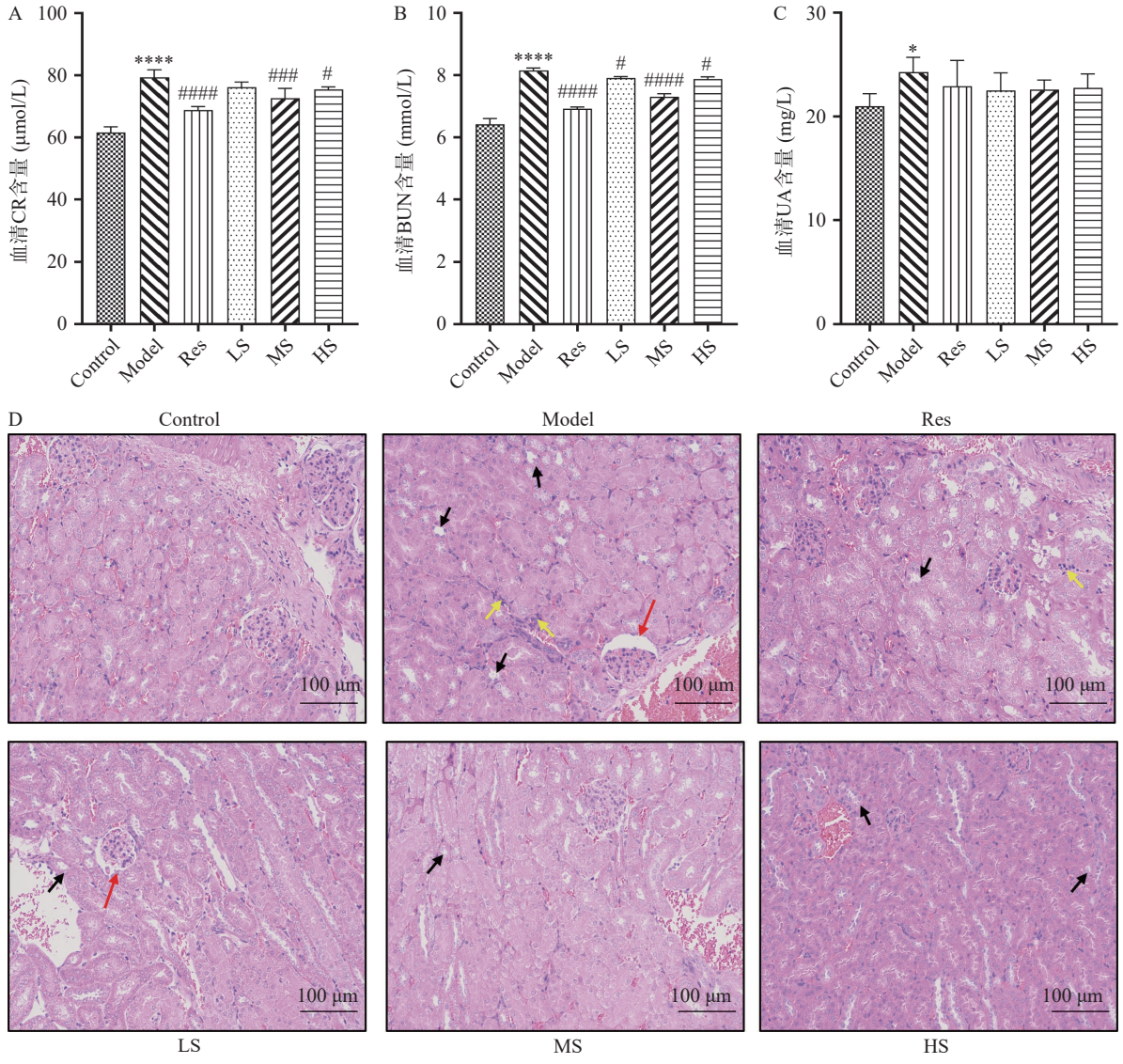


图 8 SYS 对衰老小鼠血清 CR、BUN、UA 含量及肾组织病理形态的影响(200×)

Fig.8 Effects of SYS on serum CR, BUN, UA content and pathological morphology of renal tissue in aging mice (200×)

注: 与对照组比较, $^{****}P$<0.0001; 与模型组比较, $^{\#}P$<0.05、$^{\#\#\#}P$<0.001、$^{\#\#\#\#}P$<0.0001。图 D 中红色箭头表示肾小囊轻度扩张, 黄色箭头表示肾间质炎症细胞浸润, 黑色箭头表示肾小管上皮细胞脱落。

轻, 其中以中、高剂量 SYS 的恢复效果最为显著。

2.6　SYS 对衰老小鼠抗氧化能力的影响

氧化应激是驱动衰老的核心机制之一。为探究 SYS 是否通过缓解氧化应激以延缓衰老, 检测了衰老小鼠血清及肾脏组织中反映氧化损伤与抗氧化能力的关键指标。如图 9 所示, 与模型组相比, 中、高剂量 SYS 及 Res 干预均能显著降低 MDA 含量(P<0.05)并提升 SOD 活性(P<0.01)。其中, 中剂量 SYS 使血清及肾组织中的 MDA 含量分别从 6.47±0.23、18.25±0.31 nmol/mg prot 降低到 5.14±0.16、15.15±0.34 nmol/mg prot; 同时, 使 SOD 活性分别提升了 31.49% 和 25.26%; 但低剂量 SYS 效果不显著, 提示 SYS 具有剂量依赖的抗氧化作用。以上结果提示, SYS 可通过增强机体抗氧化能力, 减轻氧化损伤, 进而发挥其延缓衰老的作用。

2.7　SYS 对 p53 信号通路及凋亡相关蛋白表达的影响

基于网络药理学分析结果, 本研究对 p53 信号通路中关键蛋白及凋亡蛋白进行了验证。结果如图 10 所示, 与对照组相比, 模型组小鼠肾组织中 p53、p21、γH2AX 及 Bax 蛋白表达均被显著上调(P<0.0001), 上调幅度分别达 273.19%、369.77%、465.26%、325.12%, 而 Bcl-2 表达水平则被下调

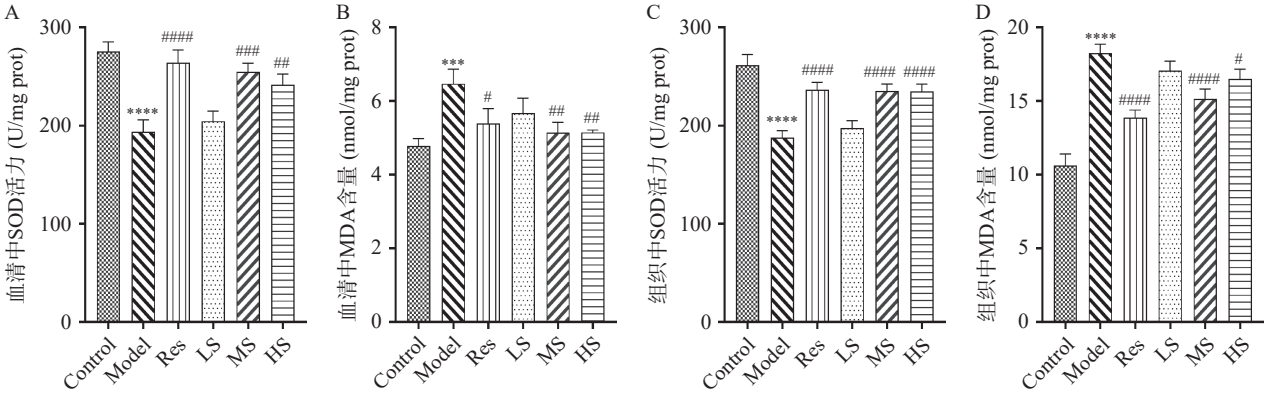


图 9　SYS 对衰老小鼠血清及组织 SOD 活力、MDA 含量的影响

Fig.9　Effects of SYS on serum and kidney tissue SOD activity and MDA content of aged mice

注: 与对照组比较, $^{***}P$<0.001、$^{****}P$<0.0001; 与模型组比较, $^{\#}P$<0.05、$^{\#\#}P$<0.01、$^{\#\#\#}P$<0.001、$^{\#\#\#\#}P$<0.0001。

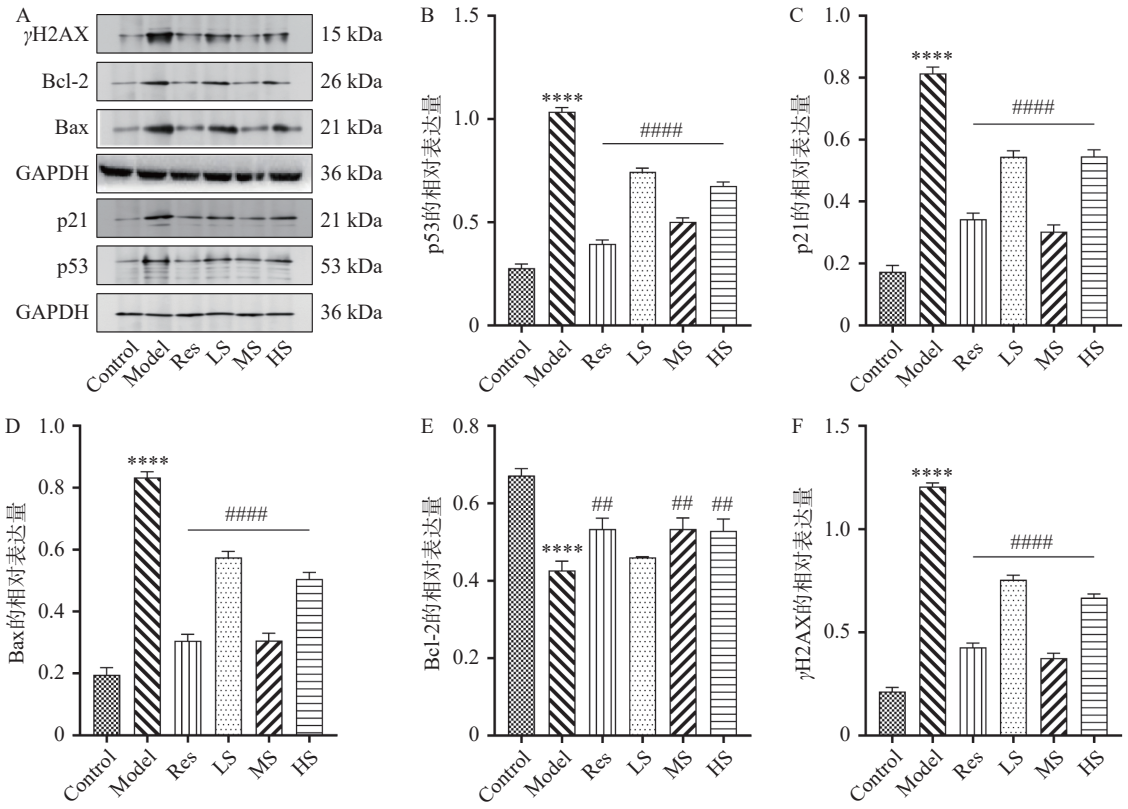


图 10　SYS 对 p53 信号通路及凋亡相关蛋白表达的影响

Fig.10　Effect of SYS on the expression of the p53 signaling pathway and apoptosis-related proteins

注: (A)蛋白表达条带图, (B)p53 蛋白的表达, (C)p21 蛋白的表达, (D)Bax 蛋白的表达, (E)Bcl-2 蛋白的表达, (F)γH2AX 蛋白的表达; 与对照组比较, $^{****}P$<0.0001; 与模型组比较, $^{\#\#}P$<0.01、$^{\#\#\#\#}P$<0.0001。

63.57%(P<0.0001),这一结果证实了衰老小鼠出现了严重的 DNA 损伤反应(p53/p21 通路上调与 γH2AX 增高)和凋亡失衡(Bax/Bcl-2 比率升高)。经 SYS 及 Res 干预后,上述指标均得到显著逆转(P<0.01,P<0.0001)。其中,中剂量的效果尤为突出,能显著回调所有关键蛋白的表达(P<0.01)。该结果从分子层面证实,SYS 通过抑制 p53 通路的过度激活与调节 Bax/Bcl-2 凋亡平衡,是其减轻衰老相关肾组织损伤的重要机制。

3 讨论

衰老是一个伴随多器官系统性衰退的复杂生物学过程。本研究系统探讨了药食同源方 SYS 延缓衰老的物质基础与作用机制。在物质基础研究中,通过 LC-MS 技术检测出 SYS 中实际存在的、含量排名前 10 的化合物(新科斯糖、山栀苷甲酯、莫诺苷、甘露三糖、5-羟甲基糠醛等);通过 TCMSP 数据库筛选出 32 个具有良好药代动力学特性的潜在活性分子;同时,基于文献报道,补充了熟地黄、山茱萸及山药中具有 3 种抗氧化、抗衰老作用的关键成分(地黄苷 D、槲皮素及绿原酸),基于以上结果,本研究创新性地整合了来自三种不同来源的共 45 个 SYS 潜在活性成分,为后续靶点的预测提供了更为全面的物质基础。

对网络药理学预测到 149 个核心靶点(SRC、PI3KR1、STAT3、HSP90AA1、EGFR 等)进行 GO 功能分析发现,分布于受体复合物、膜筏、突触膜等细胞结构的上述靶点,通过行使蛋白激酶和蛋白酪氨酸激酶活性,进而调控细胞对氮化合物的反应、系统过程调控及蛋白磷酸化等关键生物过程。KEGG 通路富集显示其核心靶点显著富集于癌症、阿尔茨海默病相关通路、AMPK、坏死性凋亡、p53 等与衰老密切相关的信号通路。PPI 网络拓扑分析筛选出槲皮素、棕榈油酸甲酯、獐牙菜苷、帕拉金糖及甘露三糖 5 种关键成分,系统预测出 SYS 多成分、多靶点、多通路发挥延缓衰老的功能特点。

p53 作为细胞应激反应的核心枢纽,其持续性激活被公认为是诱导细胞衰老的关键驱动力[31−32],SRC、STAT3 和 EGFR 均为 p53 蛋白已知的上游调控因子[33−35],提示 SYS 发挥延缓衰老作用可能与调控 p53 信号通路密切相关。另外,SYS的核心靶点显著富集于癌症及阿尔茨海默病相关通路,揭示了 SYS 延缓衰老的潜在机制可能与调控年龄相关疾病的生物过程有关,如 p53 信号通路与细胞凋亡。这提示,SYS 在延缓机体衰老的同时,可能对预防或缓解年龄相关疾病也具有潜在价值。这些发现为深入探索药食同源方 SYS 作为一种抗衰老功能性食品的应用前景,奠定了前期的科学基础。

在衰老研究中,D-半乳糖可引发机体氧化应激反应和导致线粒体功能受损,常被用作诱导剂模拟并加速机体的衰老进程[26]。本研究成功利用 D-半乳糖诱导的小鼠出现皮肤松弛、食欲下降和行为认知障碍的等衰老表型。行为学研究结果发现,经 SYS 干预后,衰老小鼠在 Morris 水迷宫实验中的定位导航与空间探索能力得到显著提升,表明 SYS 通过减轻 D-半乳糖诱导的认知功能损伤,有效改善其学习和记忆能力。

其次,D-半乳糖诱导后,小鼠血清和肾组织 SOD 活力降低,MDA 含量升高,表明机体氧化平衡被打破,该结果与 Sies[36] 观点高度吻合。经过 SYS 的干预,SOD 活性明显提升,MDA 含量显著降低,即 SYS 增强了机体的抗氧化能力,减轻衰老所致的肾组织的氧化损伤。与此同时,在 SYS 的干预下,衰老小鼠的肾功能标志物 CR 和 BUN 也在向正常水平下降,呈现出不同程度的恢复,其效果与 Res 组接近;另外,SYS 作用后的肾组织结构明显改善,表现为肾小球结构更完整、肾小管排列紧密、炎症浸润减轻,表明 SYS 具有延缓机体衰老,改善衰老所致肾损伤的功效。

最后,Western Blot 实验结果表明,与模型组相比,SYS 能够显著下调衰老小鼠肾组织中 p53 及其关键下游因子 p21 的蛋白表达。表明,SYS 可能通过抑制 p53/p21 通路的过度激活,从而延缓细胞衰老进程,进一步验证了网络药理学的预测结果。此外,凋亡调控失衡也是衰老的重要特征之一,Bax/Bcl-2 蛋白比值是衡量细胞凋亡的关键指标。而 DNA 损伤标志物 γH2AX 的表达水平同样与细胞凋亡密切相关,其表达上调提示 DNA 损伤加剧[37−40],因此,衰老进程中也会伴随 DNA 损伤累积与凋亡调控紊乱。本研究结果显示,SYS 在调控 p53 信号通路的同时,亦显著降低了 γH2AX 及 Bax 的表达,并上调抗凋亡蛋白 Bcl-2,表明其可能通过协同减轻 DNA 损伤与平衡细胞凋亡,多维度发挥延缓衰老的作用。

4 结论

本研究遵循“物质基础-靶点预测-体内验证”的研究思路,初步阐明了药食同源方 SYS 通过“多成分-多靶点-多通路”协同作用延缓衰老的机制。结果表明,SYS 能够调控 p53 信号通路,协同减轻 DNA 损伤与平衡细胞凋亡,从而在整体层面发挥抗衰老效应,为 SYS 作为药食同源方剂在抗衰老领域的开发应用提供了科学依据。同时,本研究也存在一定局限性:基于网络药理学方法预测所得的部分核心靶点及相关通路,在 SYS 延缓衰老中的具体作用尚未完全验证,其调控机制尚需通过更深入的分子生物学实验、多组学分析等手段进一步明确。未来可围绕上述方向深入探索,系统阐明 SYS 抗衰老作用的科学内涵。

© The Author(s) 2026. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

参考文献

［1］ 朱红康, 王波, 钱和, 等. 从老年医学到老年营养：理解和干预衰老[J]. 食品科学, 2025, 46(23)：321−332. ［ZHU H K, WANG B, QIAN H, et al. From geriatrics to geriatric nutrition: Understanding and intervening in aging[J]. Food Science, 2025, 46(23): 321−332.］

［2］ 彭文婕, 齐翠, 刘睿, 等. PDK1 在衰老小鼠小脑中的功能研究[J]. 安徽医科大学学报, 2024(12)：2065−2071. ［PENG W J, QI C, LIU R, et al. Functional study of PDK1 in the cerebellum of aging mice[J]. Journal of Anhui Medical University, 2024(12): 2065−2071.］

［3］ WU N, ZHENG W, ZHOU Y, et al. Autophagy in aging-related diseases and cancer: Principles, regulatory mechanisms and therapeutic potential[J]. Ageing Research Reviews, 2024, 100: 102428.

［4］ 张伟, 孙涛, 夏世金. 部分抗衰老药物研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(18)：5294−5297. ［ZHANG W, SUN T, XIA S J. Research progress on some anti-aging drugs[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2014, 34(18): 5294−5297.］

［5］ MOSKALEV A. Targeting aging mechanisms: Pharmacological perspectives[J]. Trends in Endocrinology & Metabolism, 2022, 33(4): 266−280.

［6］ 张铁军, 陈常青. 延缓衰老和抗疲劳中药现代研究与应用[M]. 北京：人民卫生出版社, 2007: 56. ［ZHANG T J, CHEN C Q. Modern research and application of anti-aging and anti-fatigue traditional Chinese medicine[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2007: 56.］

［7］ 郑心怡, 马国. 抗衰老中药的研究进展[J]. 药学研究, 2021, 40(6)：386−391. ［ZHENG X Y, MA G. Research progress on anti-aging traditional Chinese medicine[J]. Journal of Pharmaceutical Research, 2021, 40(6): 386−391.］

［8］ 徐婷嬿, 张瑾, 顾耘. 基于“益肾抗衰老”理论探讨益肾法对中老年原发性高血压的作用机制与进展[J]. 内科理论与实践, 2025, 20(1)：67−70. ［XU T Y, ZHANG J, GU Y. Exploring the mechanism and progress of kidney-tonifying method on essential hypertension in middle-aged and elderly based on the theory of "tonifying kidney to resist aging"[J]. Journal of Internal Medicine Concepts & Practice, 2025, 20(1): 67−70.］

［9］ 侯惠民, 张文文, 赵卫萍, 等. 五味子甲素改善氧化应激引起的内皮功能障碍[J]. 中国药理学通报, 2025, 41(1)：122−130. ［HOU H M, ZHANG W W, ZHAO W P, et al. Schisandrin A ameliorates endothelial dysfunction induced by oxidative stress[J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2025, 41(1): 122−130.］

［10］ 李京虎, 张逸璇, 高飞, 等. 功能性食品在我国食品分类中的定位及思考[J]. 中国农业科技导报, 2024, 26(12)：7−17. ［LI J H, ZHANG Y X, GAO F, et al. Positioning and consideration of functional food in China's food classification[J]. Journal of Agricultural Science and Technology, 2024, 26(12): 7−17.］

［11］ 任恒, 张爽, 祁晨, 等. 地黄多糖提取工艺、生物活性及机制研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2023, 14(4)：222−231. ［REN H, ZHANG S, QI C, et al. Research progress on extraction technology, biological activities and mechanisms of *Rehmannia glutinosa* polysaccharides[J]. Journal of Food Safety & Quality, 2023, 14(4): 222−231.］

［12］ 王棠民. 市场监管总局发布公告：新增 9 种既是食品又是中药材的物质[J]. 食品安全导刊, 2023(33)：4. ［WANG C M. Market regulatory authority releases announcement: Adding 9 new substances that are both food and traditional Chinese medicine[J]. Food Safety Guide, 2023(33): 4.］

［13］ 乔雨雨, 张梦丽, 雷格格, 等. 山药功能特性及产品研究进展[J]. 食品工业科技, 2026, 47(6)：457−471. ［QIAO Y Y, ZHANG M L, LEI G G, et al. Research progress on functional properties and products of Chinese yam (*Dioscorea opposita* Thunb.)[J]. Science and Technology of Food Industry, 2026, 47(6): 457−471.］

［14］ 马萌萌, 关徐涛, 孙士玲. 经典名方六味地黄丸的研究进展及质量标志物预测[J]. 中国实验方剂学杂志, 2026, 32(15)：317−329. ［MA M M, GUAN X T, SUN S L. Research progress and quality marker prediction of classical famous prescription Liuwei Dihuang pill[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2026, 32(15): 317−329.］

［15］ 欧芹, 张鹏霞, 范慧晗, 等. 山茱萸多糖对 D-半乳糖致衰老大鼠学习记忆能力及 Klotho/Akt 信号通路的影响[J]. 中成药, 2022, 44(5)：1641−1644. ［OU Q, ZHANG P X, FAN H H, et al. Effects of *Cornus officinalis* polysaccharides on learning and memory abilities and Klotho/Akt signaling pathway in D-galactose-induced aging rats[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2022, 44(5): 1641−1644.］

［16］ 刘泽坤, 贺小芳, 洪颖, 等. 山药多糖延缓秀丽隐杆线虫衰老的药效评价及作用机制研究[J]. 世界中医药, 2024, 19(4)：473−480. ［LIU Z K, HE X F, HONG Y, et al. Efficacy evaluation and mechanism study of Chinese yam polysaccharide on delaying aging in *Caenorhabditis elegans*[J]. World Chinese Medicine, 2024, 19(4): 473−480.］

［17］ 王旭, 许原, 管亚男, 等. 熟地黄-山茱萸药对通过 PI3K/AKT 通路对 Aβ25-35 诱导的 N2a 细胞凋亡的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2024, 51(2)：151−154,226. ［WANG X, XU Y, GUAN Y N, et al. Effects of rehmanniae radix praeparata-corni fructus herb pair on Aβ25-35-induced apoptosis of N2a cells via PI3K/AKT pathway[J]. Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine, 2024, 51(2): 151−154,226.］

［18］ 陈亚曼, 刘蕊, 王庆婷, 等. 基于 LC-MS 结合多元统计分析的栽培地黄与野生地黄中代谢产物特征分析[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(20)：5706−5716. ［CHEN Y M, LIU R, WANG Q T, et al. Characterization of metabolic products in cultivated and wild *Rehmannia glutinosa* based on LC-MS and multivariate statistical analysis[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2025, 50(20): 5706−5716.］

［19］ ZHANG L L, ZHANG Z X, HOU Y Z, et al. Evaluation of changes in chemical composition and antioxidant activities from vine tea at different harvest times based on LC-MS, GC-MS, and data fusion algorithms[J]. Food Chemistry: X, 2025, 27: 102363.

［20］ 周双玲, 杨卉妍, 杨蒙恩, 等. 山茱萸质量控制现状及质量标志物预测分析[J/OL]. 中华中医药学刊, 1−13[2026-06-22]. https://link.cnki.net/urlid/21.1546.R.20250522.1700.083. ［ZHOU S L, YANG H Y, YANG M E, et al. Current status of quality control and predictive analysis of quality markers for Corni Fructus[J/OL]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 1−13[2026-06-22]. https://link.cnki.net/urlid/21.1546.R.20250522.1700.083.］

［21］ 张琳, 汪轩, 邢婧, 等. HPLC-DAD 同时测定左归丸药液中没食子酸、原儿茶酸、绿原酸、马钱苷、阿魏酸含量[J]. 药物分析杂志, 2016, 36(8)：1364−1369. ［ZHANG L, WANG X, XING J, et al. Simultaneous determination of gallic acid, protocatechuic acid, chlorogenic acid, loganin and ferulic acid in Zuogui pill decoction by HPLC-DAD[J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2016, 36(8): 1364−1369.］

［22］ 陈凤真. 鲜切山药酶促褐变及其抑制方法研究进展[J]. 生

物学教学, 2013, 38(8): 7−9. [CHEN F Z. Research progress on enzymatic browning and its inhibition methods in fresh-cut yam[J]. Biology Teaching, 2013, 38(8): 7−9.]
[23] BARDOU P, MARIETTE J, ESCUDIE F, et al. Jvenn: An interactive Venn diagram viewer[J]. BMC Bioinformatics, 2014, 15(1): 293.
[24] 刘志强, 王博龙. 中药网络药理学研究: 蛋白互作网络构建与功能注释[J]. 湖北民族学院学报(医学版), 2018, 35(3): 49−52. [LIU Z Q, WANG B L. Network pharmacology research of traditional Chinese medicine: Protein-protein interaction network construction and functional annotation[J]. Journal of Hubei Minzu University (Medical Edition), 2018, 35(3): 49−52.]
[25] 李丹彤, 杨雯, 李炫静, 等. D-半乳糖致衰老小鼠模型研究进展[J]. 中国医药科学, 2025, 15(18): 38−42,72. [LI D T, YANG W, LI X J, et al. Research progress on D-galactose-induced aging mouse model[J]. China Medicine and Pharmacy, 2025, 15(18): 38−42,72.]
[26] 袁荣献, 代欣, 封帆, 等. 新工艺炮制的熟地黄对 D-半乳糖致衰老小鼠学习记忆障碍的作用及机制研究[J]. 江苏中医药, 2024, 56(11): 72−77. [YUAN R X, DAI X, FENG F, et al. Effect and mechanism of Rehmanniae Radix Praeparata processed by new technology on learning and memory impairment in D-galactose-induced aging mice[J]. Jiangsu Journal of Traditional Chinese Medicine, 2024, 56(11): 72−77.]
[27] 刘贵珊, 杨博, 张泽生, 等. 白藜芦醇对 D-半乳糖致衰老小鼠学习记忆能力和脑组织抗氧化能力的影响[J]. 食品科学, 2014, 35(5): 204−207. [LIU G S, YANG B, ZHANG Z S, et al. Effects of resveratrol on learning and memory ability and brain antioxidant capacity in D-galactose-induced aging mice[J]. Food Science, 2014, 35(5): 204−207.]
[28] 曲娜, 那丽莎, 赵龙, 等. 莫诺苷对糖尿病周围神经病变大鼠神经的保护作用及机制[J]. 中国老年学杂志, 2025, 45(5): 1185−1189. [QU N, NA L S, ZHAO L, et al. Protective effect and mechanism of morroniside on nerves in rats with diabetic peripheral neuropathy[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2025, 45(5): 1185−1189.]
[29] XU T, XIA R, HE F, et al. 5-Hydroxymethylfurfural induces mice frailty through cell senescence-associated sarcopenia caused by chronic inflammation[J]. Heliyon, 2023, 9(2): e13217.
[30] BHARTI V, WATKINS R, KUMAR A, et al. BCL-xL inhibition potentiates cancer therapies by redirecting the outcome of p53 activation from senescence to apoptosis[J]. Cell Reports, 2022, 41(12): 111826.
[31] HILL R J, BONA N, SMINK J, et al. p53 Regulates diverse tissue-specific outcomes to endogenous DNA damage in mice[J]. Nature Communications, 2024, 15(1): 2518.
[32] MAI Y, LIN T, ZHANG L, et al. RAD54B inhibits vascular endothelial senescence via suppression of CHK1/p53/p21 pathway [J]. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, 2024, 102(2): 137−149.
[33] ARDIZZONE A, CUCINOTTA L, CASILI G, et al. GIT 27 modulates TLR4/Src/NOX2 signaling pathway: A potential therapeutic strategy to decrease neuroinflammation, oxidative stress and neuronal cell death in Parkinson's disease[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2025, 238: 64−77.
[34] ZOU Q, ZENG Z J, WAN Y, et al. AEBP1 targets DDR2 to induce ferroptosis and microglial activation through the STAT3/P53 signaling pathway, exacerbating depression risk[J]. Archives of Biochemistry and Biophysics, 2025, 774: 110632.
[35] ARANY I, MEGYESI J K, NELKIN B D, et al. STAT3 attenuates EGFR-mediated ERK activation and cell survival during oxidant stress in mouse proximal tubular cells[J]. Kidney International, 2006, 70(4): 669−674.
[36] SIES H. Findings in redox biology: From H_2O_2 to oxidative stress[J]. Journal of Biological Chemistry, 2020, 295(39): 13458−13473.
[37] 方镜, 张雷. m6A 修饰介导的氧化应激与 DNA 损伤在衰老中的研究进展[J]. 生物技术, 2024, 34(5): 647−651,670. [FANG J, ZHANG L. Research progress on m6A modification-mediated oxidative stress and DNA damage in aging[J]. Biotechnology, 2024, 34(5): 647−651,670.]
[38] JANA A, THOMAS J, GHOSH P. DNA Fragmentation and mRNA expression of Bcl-2, Bcl-xL, p53, p21 and HSP70 genes in nondysplastic and dysplastic oral lichen planus[J]. Contemporary Clinical Dentistry, 2022, 13(3): 249−254.
[39] MAH L J, EL-OSTA A, KARAGIANNIS T C. γH2AX: A sensitive molecular marker of DNA damage and repair[J]. Leukemia, 2010, 24(4): 679−686.
[40] LIANG C, YI K, ZHOU X, et al. Destruction of the cellular antioxidant pool contributes to resveratrol-induced senescence and apoptosis in lung cancer[J]. Phytotherapy Research, 2023, 37(7): 2995−3008.