

基于网络药理学探讨黄精治疗阿尔茨海默病的作用机制

马 唯^{1,2,3}, 尹昀东^{1,2,3}, 张颢龄^{1,2,3}, 曹唯仪^{1,2,3}, 高 蕊^{1,2,3}

(1 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091; 2 中药临床研究与评价重点实验室, 北京 100091;

3 国家中医心血管病临床医学研究中心, 北京 100091)

[摘要] **目的:**利用网络药理学技术与方法,探讨黄精治疗阿尔茨海默病(AD)的主要活性成分、潜在作用靶点和机制。**方法:**借助中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)筛选黄精的有效成分,通过GeneCards数据库、TTD数据库、DrugBank数据库中检索AD相关疾病靶点。运用Cytoscape 3.7.2软件建立“黄精-成分-靶点”网络,导入STRING数据库获取靶点PPI网络,并通过“CytoHubba”功能筛选关键基因,并进行GO生物进程及KEGG通路富集分析。**结果:**黄精中 β -谷甾醇、黄芩甙元、薯蓣皂苷元有效成分可能通过AKT1, CASP3, TP53, VEGFA, HIF1, mTOR等关键基因靶点调控神经退行性变途径-多种疾病、PI3K-Akt信号通路、MAPK信号通路、细胞凋亡信号等通路发挥防治AD的作用。**结论:**黄精可能通过多成分、多靶点和多途径整合调节防治AD。

[关键词] 黄精;阿尔茨海默病;网络药理学

[中图分类号] R96 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)04-0372-07

Mechanism of Polygonatum in the prevention and treatment of Alzheimer's disease based on network pharmacology

MA Wei^{1,2,3}, YIN Yun-dong^{1,2,3}, ZHANG Hao-ling^{1,2,3}, CAO Wei-yi^{1,2,3}, GAO Rui^{1,2,3}

(1 Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China; 2 NMPA for Laboratory for Clinical Research and Evaluation of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100091, China;

3 National Clinical Research Center for Chinese Medicine Cardiology, Beijing 100091, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the main active components, potential targets and mechanisms of Polygonatum in the treatment of Alzheimer's disease (AD) by using network pharmacological techniques and methods. **Methods:** The active components of Polygonatum were screened in TCMSP. AD-related targets were retrieved from GeneCards database, TTD database and DrugBank database. Cytoscape 3.7.2 software was used to establish the “yellow essence-component-target” network, which was imported into STRING database to obtain the target PPI network. Key genes were screened using “CytoHubba” function, and GO biological process and KEGG pathway enrichment analysis were performed. **Results:** β -Sitosterol, baicalin, diosgenin and other active components in Polygonatum may exert an effect of prevention and treatment of AD through AKT1, CASP3, TP53, VEGFA, HIF1, mTOR and other key gene targets to regulate neurodegenerative pathways, including various diseases, PI3K-Akt signaling pathway, MAPK signaling pathway, and apoptosis signaling pathway. **Conclusion:** Polygonatum may regulate and integrate multi-components, multi-targets and multi-pathways to achieve prevention and treatment of AD.

[Key words] Polygonatum; Alzheimer's disease; network pharmacology

[基金项目] 中国中医科学院科技创新工程重大攻关项目“三结合审评证据体系下的中药新药临床评价关键技术研究”(CI2021A04701)

[作者简介] 马唯,男,博士研究生,研究方向:内分泌及代谢相关疾病。联系电话:(010)62835651,E-mail:15811096320@163.com。

[通讯作者] 高蕊,女,博士,教授,主任医师,研究方向:中药临床药理及中医内科内分泌。联系电话:(010)62835651,E-mail:ruigao@126.com。

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)又称老年性痴呆,是一种呈缓慢性、不断加重的神经系统衰退性疾病,临床特征主要表现为记忆力、语言表达能力、计算力、日常生活能力的不断减退以及情感和行为习惯异常^[1],其病理主要表现为神经细胞外 β 淀粉样蛋白(A β)沉积和神经细胞内神经纤维缠结^[2]。随着全球人口老龄化进程加剧,目前全世界有4 700万人受到其影响,预计到2050年该数字将达到1.35亿^[3-4]。目前西医治疗AD主要措施为药物治疗,包括胆碱酯酶抑制剂(多奈哌齐、卡巴拉汀和加兰他敏)和NMDA受体拮抗剂美金刚^[5-6],但直到2020年,各种不同机制的抗A β 药物的临床试验都未能产生任何益处^[7],而中医药在AD的预防、治疗及康复等方面所发挥作用日益受到重视。

AD的发病机制复杂多样,中医认为本病病位在脑窍,病机以肾虚为本,痰浊、瘀血等病理产物互结为标,治疗以补肾化浊,活血化瘀为主。黄精是百合科植物滇黄精(*Polygonatum kingianum* Coll. et Hemsl.)、黄精(*Polygonatum sibiricum* Red.)或多花黄精(*Polygonatum cyrtoneura* Hua)的干燥根茎,《名医别录》记载其“味甘,平,无毒。主补中益气,除风湿,安五脏,久服轻身延年。”现代药理研究显示,黄精可以增强机体免疫能力,延缓衰老,调节血糖血脂代谢,治疗神经系统疾病^[8]。相关研究表明,黄精可减少A β 沉积^[9]、减轻A β 诱导神经毒性和细胞凋亡^[10]并可改善AD模型的认知功能^[11],但其可能作用机制却鲜有文献报道,因此仍需进一步探索研究。

网络药理学是在“疾病-基因-靶点-药物”相互作用网络的基础上,通过网络分析,系统综合地观察药物对疾病网络的干预和影响^[12],与中医学整体观相吻合,且能更好阐释中药及其复方的通过多成分、多途径、多靶点协同作用治疗疾病的机制^[13]。因此,本实验以黄精为研究对象,利用网络药理学技术,揭示黄精防治AD的有效物质与核心靶点,探索黄精预防与治疗AD的潜在作用机制。

材料和方法

1 黄精有效成分及靶点

通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <https://tcmispw.com/tcmisp.php>)收集黄精的

有效成分,并以其成分的生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 和药物相似性(DL) ≥ 0.18 为筛选条件,获取黄精有效成分,将以上黄精有效成分输入Drugbank数据库以获取成分靶点,得到相应的靶蛋白,然后在UniProt数据库查询靶蛋白所对应的基因,得到黄精有效成分靶点。

2 疾病靶点的预测

以“Alzheimer's disease”为检索词在GeneCards数据库、TTD数据库、DrugBank数据库中检索相关的靶点,将上述数据库靶点汇总去重后得到AD相关疾病靶点。

3 药物-成分-靶点图的构建

将黄精有效成分和有效成分对应的靶点,使用Cytoscape 3.7.2软件建立“黄精-成分-靶点”网络。网络中的药物、成分和靶点由节点表示,节点之间由条边连接,表示节点的相关性。

4 蛋白相互作用网络的构建

将黄精有效成分靶点与AD疾病靶点取交集,得到黄精有效成分抗AD的靶点,用韦恩图(Venny 2.1)绘制活性成分靶点和AD靶点的交集。将靶点导入String数据库(<https://string-db.org/>),进行PPI网络构建,限定物种为“人”,其余参数为默认设置。将下载获得的TSV文件导入Cytoscape 3.7.2软件,应用“Network Analyzer”功能进行网络拓扑分析,并通过“CytoHubba”功能筛选关键基因(hub gene)。

5 生物过程与代谢通路富集分析

将黄精有效成分抗AD靶点的hub gene通过Metascape数据库,设置物种为“人类”进行基因生物功能学(GO)富集分析和KEGG通路富集分析,借助微生信(<http://www.bioinformatics.com.cn/>)将结果用气泡图和条形图的形式表示,并通过Cytoscape软件“Cluego”功能黄精防治AD靶点关键基因与相关通路进行可视化分析。

结 果

1 黄精有效成分筛选

利用TCMSP数据库,以黄精为检索词,以OB $\geq 30\%$, DL ≥ 0.18 为条件筛选得到12个有效成分(见表1),并通过Drugbank数据库得到共88个有效成分作用的靶点。

表 1 黄精有效成分

MOL ID	化学成分	中文名	OB%	DL
MOL000546	diosgenin	薯蓣皂苷元	80.88	0.81
MOL004941	(2R)-7-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl) chroman-4-one	7-羟基-2-羟基-4-铬酮	71.12	0.18
MOL002959	3'-methoxydaidzein	3'-甲氧基大豆苷元	48.57	0.24
MOL006331	4',5'-dihydroxyflavone	4',5'-二羟基黄酮	48.55	0.19
MOL009763	(+)-syringaresinol-O-beta-D-glucoside	(+)-丁香糖醇-O-β-D-葡萄糖苷	43.35	0.77
MOL000358	beta-sitosterol	β-谷甾醇	36.91	0.75
MOL000359	sitosterol	谷甾醇	36.91	0.75
MOL009760	sibiricoside A _{qt}	西伯利亚甙 A	35.26	0.86
MOL003889	methylprotodioscin _{qt}	甲基原薯蓣素	35.12	0.86
MOL009766	zhonghualiaoine 1	中华酸碱	34.72	0.78
MOL002714	baicalein	黄芩甙元	33.52	0.21
MOL001792	DFV	甘草素	32.76	0.18

2 AD 疾病靶点的获得

应用 Genecards 数据库,以“Alzheimer’s disease”为关键词检索,获得数据库相关性较高的相关基因靶点(relevance score ≥ 12)共 1 100 个,并与在 TT, DRUGBAN 中找到 AD 有关的靶点汇总去重,最终获得 1 101 个靶点。

3 黄精-成分-靶点网络的构建和分析结果

使用 Cytoscape 3.7.2 软件建立“黄精-成分-靶

点”的网络图(见图 1),图中包含 98 个节点、152 条边,其中 1 个蓝色三角形节点为黄精、9 个绿色矩形节点为黄精的有效成分、79 个橙色菱形节点为黄精有效成分靶点。其中 β-谷甾醇、黄芩甙元、薯蓣皂苷元等有效成分度值较大,度值较大的靶点有前列腺素内过氧化物酶 1(PGSI)、前列腺素内过氧化物合酶 2(PGSG)、热休克蛋白 90(HSP90)、磷酸肌醇-3-激酶催化亚基 G 肽(PIK3CG)和单胺氧化酶 B(MAOB)等。

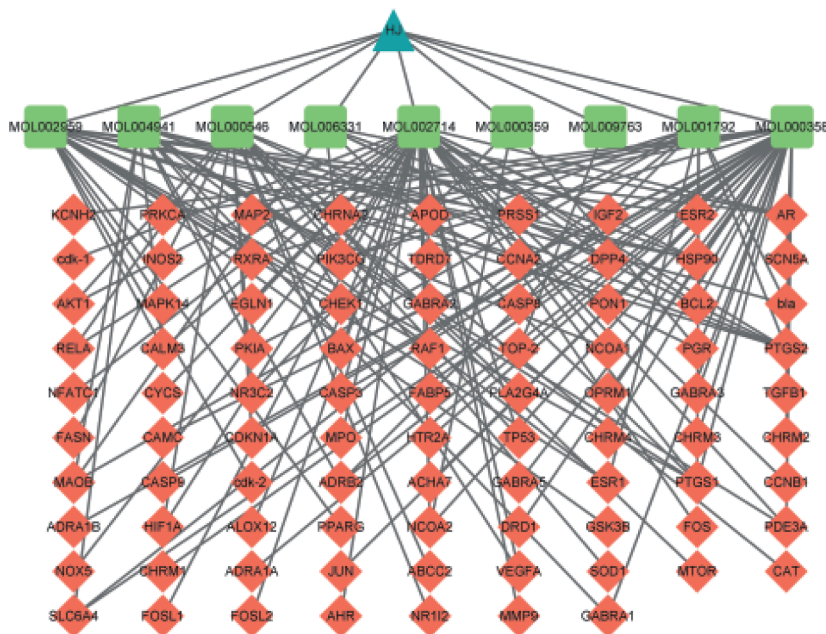


图 1 黄精药物-成分-靶点图

4 PPI 网络互作结果

将有效成分作用的靶点与 AD 疾病相关靶点用韦恩图取交集,得到黄精有效成分抗 AD 的 42 个靶点(见图 2),将上述 42 个靶点导入 String 数据库获得 PPI 网络数据,并将数据导入 Cytoscape 3.7.2 软

件中构建 PPI 网络(见图 3)。该网络共涉及 42 个靶点和 359 条边,在 PPI 网络中度值由小到大,则节点和边都逐渐增大,颜色都由蓝变红,但较多的节点和边往往会掩盖真正的关键基因,影响筛选过程,通过算法对网络结构和节点间加权重联系的计算分

析,可以筛选出 20 个重要的关键基因(见表 2)。

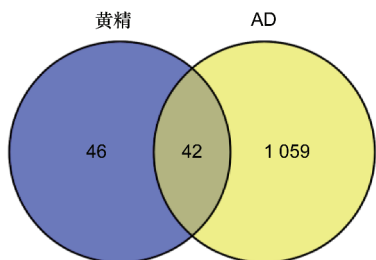


图 2 黄精有效成分作用靶点与 AD 相关靶点韦恩图

表 2 黄精抗 AD 关键基因

编号	Hub gene	Score	编号	Hub gene	Score
1	AKT1	33	11	MMP9	26
2	CASP3	32	12	CASP8	25
3	TP53	29	13	mTOR	25
4	FOS	29	14	CAT	24
5	VEGFA	29	15	MAPK14	23
6	PPARG	28	16	CYCS	23
7	JUN	28	17	GSK3B	23
8	PTGS2	27	18	CASP9	23
9	ESR1	27	19	CDKN1A	22
10	HIF1A	27	20	RELA	21

CASP3:半胱天冬酶 3;FOS:核蛋白转录因子;VEGFA:血管内皮生长因子 A;HIF1A:缺氧诱导转录因子-1A

5 GO 生物进程及 KEGG 通路分析

使用 Metascape 数据库,对黄精有效成分抗 AD 的 20 个关键基因靶点进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析。GO 功能富集分析结果显示,黄精防治 AD 生物学过程涉及激素反应、细胞凋亡的正向调控、细胞内信号转导的负调控、催化反应负调节、凋亡过程和 miRNA 转录的正调控等方面。细胞定位涉及细胞核、细胞质、胞浆、核浆、线粒体和细胞外间隙等方面。分子功能主要集中于蛋白激酶结合、激酶结合、DNA 结合转录激活活性,RNA 聚合酶 II 特异性和蛋白质结构域特异性结合等方面(见图 4)。

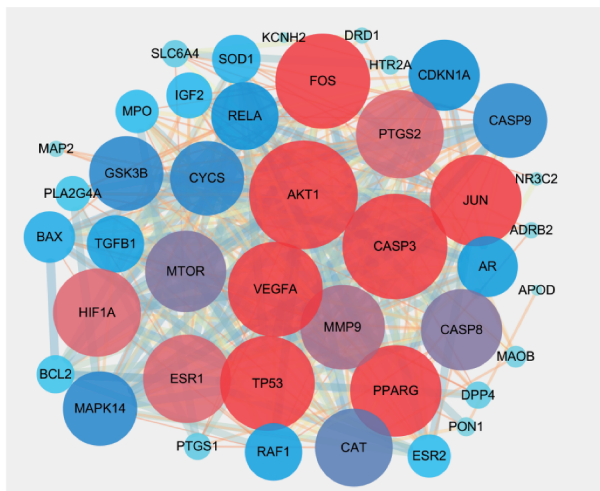
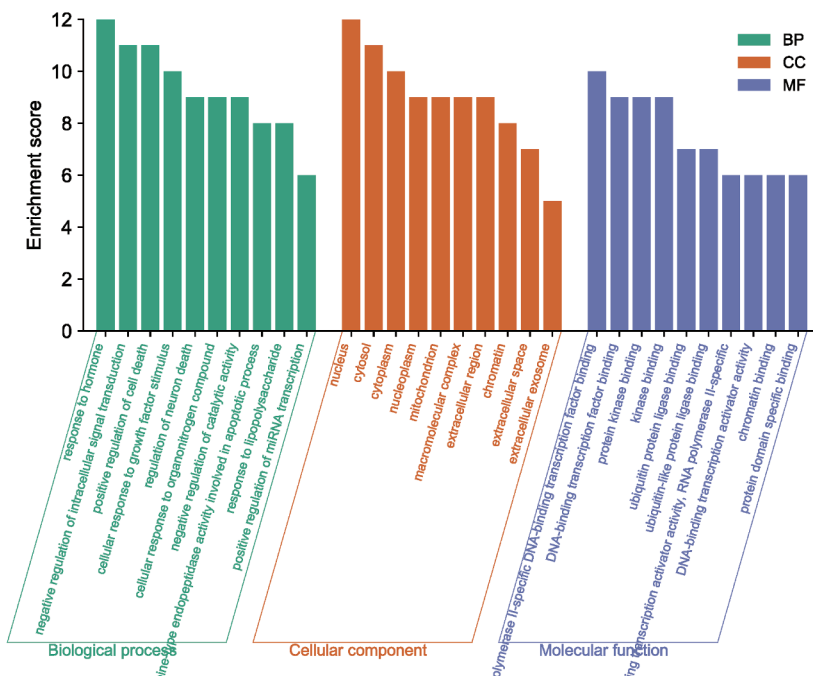


图 3 黄精抗 AD 的 PPI 网络



BP:生物过程,biological process;CC:细胞定位,cell component;MF:分子功能,molecular function

图 4 GO 功能富集分析结果



KEGG 富集分析结果显示,排除癌症、肝炎等相关通路,黄精防治 AD 的相关主要通路包括:神经退行性变途径-多种疾病、PI3K-Akt 信号通路、MAPK

信号通路、细胞凋亡信号通路、AD 通路、TNF 信号通路和 IL-17 信号通路等(见图 5),并将 PPI 互作关键基因与上述通路进行可视化分析(见图 6)。

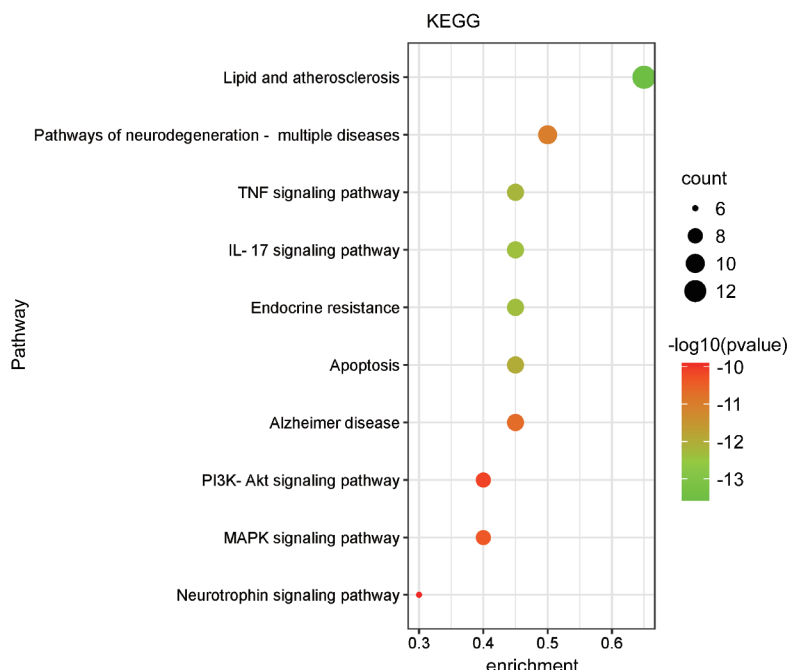


图 5 KEGG 通路分析气泡图

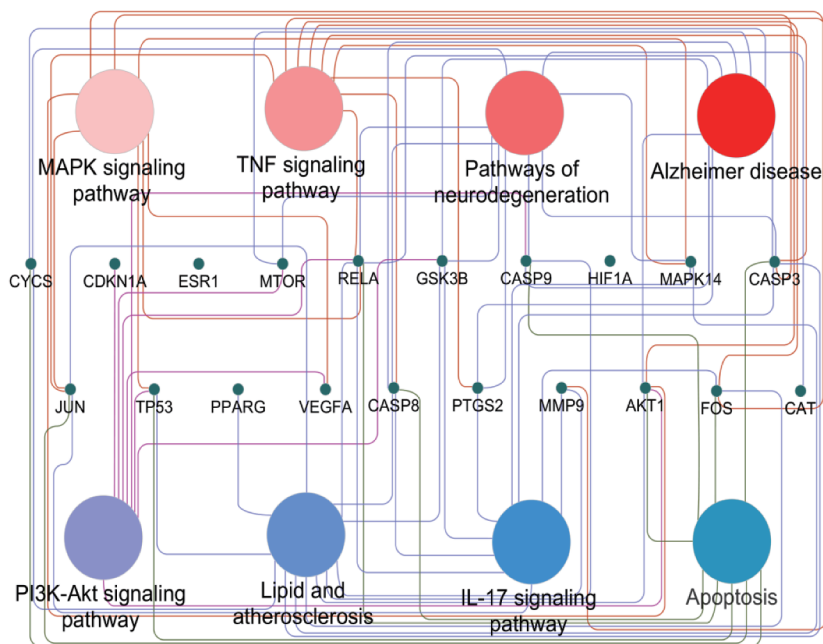


图 6 黄精抗 AD hub gene 靶点-通路图

讨 论

黄精主要有效成分有 β -谷甾醇、黄芩甙元和薯蓣皂苷元,研究证明 β -谷甾醇可以穿过血脑屏障改

变淀粉样前体蛋白 (APP) 的剪切模式从而抑制 $A\beta$ 的产生^[14-15], $A\beta$ 代谢失衡是 AD 的主要病理特征^[2], 大脑中 $A\beta$ 的累积和聚集与神经元功能障碍和记忆障碍有关^[16]。Ye 等^[17] 通过研究发现 β -谷

甾醇可改善 APP/PS1 小鼠的记忆和学习障碍,并可能减少 A β 沉积。神经退行性疾病中持续的神经炎症会由于释放有毒因子损害神经元, β -谷甾醇可消除一氧化氮(NO)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、环氧合酶-2(COX-2)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)等促炎因子^[18],并通过抑制 NF- κ B 抑制剂的磷酸化和降解,从而抑制 NF- κ B 和细胞外信号调节激酶(ERK)的磷酸化,后者调节炎症途径中的各种细胞因子。除此之外, β -谷甾醇还可通过抑制乙酰胆碱酯酶(AChE)和丁酰胆碱酯酶(BChE)活性防治 AD^[19]。黄芩甙元具有减少氧化应激、抗炎、抑制 A β 聚集、刺激神经分化以及抗细胞凋亡等作用^[20],Ji 等^[21]研究表明黄芩甙元可通过 NF- κ B/MAPK 通路调节对 β 淀粉样蛋白诱导的毒性的神经保护作用;Zhang 等^[22]发现黄芩甙元可通过调节 γ -氨基丁酸(GABA) A 型受体减少 β -淀粉样蛋白生成并促进非淀粉样蛋白前体蛋白加工。薯蓣皂苷元可抑制 TLR/NF- κ B 通路降低 TLR2,TLR4 和 NF- κ B 的表达水平从而减轻炎症和氧化应激反应^[23];Cai 等^[24]研究发现薯蓣皂苷元亦可阻断小胶质细胞活化。PTGS1,PTGS2 又称环加氧酶,是合成前列腺素的关键酶之一,在炎症反应中起关键作用,相关研究^[25]表明其代谢产物促进 tau 磷酸化,在 AD 早期起到关键作用。HSP90 可通过蛋白酶体降解显著降低与 AD 相关的磷酸化 Tau 水平^[26]及防止 A β 诱导的神经毒性^[27]。PIK3CG 是细胞外信号的重要调节剂,其在维持上皮细胞的结构和功能完整性中起重要作用,Passos 等^[28]证实其在活化的神经胶质细胞响应 A β 的积累中发挥了关键作用。MAOB 在调节神经递质水平方面发挥关键作用,其抑制剂可有效防治 AD^[29]。综上,黄精 β -谷甾醇、黄芩甙元和薯蓣皂苷元等主要药效物质可通过作用于 PTGS1,PTGS2,HSP90,PIK3CG,MAOB 等靶点干预 AD 的发生发展。

蛋白质互作网络是由蛋白通过彼此之间的相互作用构成,参与生物信号传递、基因表达调节、能量和物质代谢及细胞周期调控等生命过程的各个环节。PPI 网络关键靶点主要有 AKT1,CASP3,TP53,FOS,VEGFA,HIF-1,mTOR 等,AKT1 是一种丝/苏氨酸蛋白激酶,作为 PI3K-Akt 信号通路的关键靶点,调控细胞的增殖和生长,参与细胞凋亡和葡萄糖代谢。CASP3 是一种半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶,在细胞凋亡过程中起关键作用^[30]。作为一种具有广泛靶基因库的关键转录因子,TP53 可诱导细胞周期

停滞、细胞凋亡或衰老^[31]。FOS 在信号转导、细胞增殖和分化中具有重要作用。VEGF 可诱导内皮细胞增殖,促进细胞迁移,抑制细胞凋亡并诱导血管透化。HIF-1 调节细胞对缺氧的适应性反应,包括血管生成、细胞增殖、能量代谢和 pH 调节^[32]。丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 mTOR 调节多种细胞过程,包括细胞生长和代谢、增殖、存活转录和蛋白质合成。 β -谷甾醇、黄芩甙元和薯蓣皂苷元等主要药物成分通过作用于这些关键靶点而发挥治疗 AD 的作用。例如黄芩甙元同时作用于 AKT1,FOS,VEGFA,薯蓣皂苷元同时作用于 TP53,mTOR, β -谷甾醇和黄芩甙元共同作用于 AKT1,HIF1。综上,这些化学成分与关键靶点形成紧密的互作网络,以“多成分、多靶点”模式共同发挥对 AD 的治疗作用。

通过 KEGG 通路富集分析显示,黄精防治 AD 可能主要调控神经退行性变途径-多种疾病、PI3K-Akt 信号通路、MAPK 信号通路、细胞凋亡信号通路、AD 通路、TNF 信号通路和 IL-17 信号通路等通路。细胞凋亡是 AD 发作重要原因之一,细胞凋亡通路被激活后激活 CASP3,然后半胱天冬酶裂解细胞骨架蛋白和核纤层蛋白并促进 DNA 降解从而诱导细胞凋亡^[33]。PI3K-Akt 信号通路调节信号转导和细胞增殖、凋亡和代谢等生物学过程,其激活能够保护神经元免受 A β 诱导的神经毒性^[34]。PI3K-Akt 通路下游的各种靶点与 AD 的发生发展密切相关。例如,GSK-3 β 活性的增加与 A β 产生和沉积的增加、tau 的过度磷酸化以及 NFT 的形成直接相关。在 AKT 磷酸化过程中,GSK-3 β 的磷酸化蛋白在 Ser9 位点失活从而减弱了 Tau 蛋白的过度磷酸化,抑制了 NFT 的形成^[35],此外神经元的突触可塑性可以通过 PI3K/AKT 通路进行调节,mTOR 蛋白参与神经元树突的发育和树突棘的形成^[36]。MAPK 信号通路参与各种生长因子、细胞因子、丝裂原以及激素受体活化后的信号转导,在细胞的增殖、生长和分化等方面有重要的调节作用。相关研究表明中枢神经系统中胰岛素信号的变化可能会加速大脑衰老,影响可塑性,并可能参与神经退行性变的过程^[37],而胰岛素信号转导途径一种是 PI3K/AKT 通路,负责脂质代谢和蛋白质的合成,另一种是 MAPK 通路,影响细胞生长、存活和基因表达^[38]。

综上所述,黄精主要药效成分黄精 β -谷甾醇、黄芩甙元和薯蓣皂苷元等可以通过作用于 PI3K-Akt 信号通路、MAPK 信号通路、细胞凋亡等信号通

路上 AKT1, CASP3, TP53, VEGFA, HIF1, mTOR 等相关靶点, 减少氧化应激、抗炎、抑制 A β 聚集、刺激神经分化, 改善学习记忆能力、抗细胞凋亡和胰岛素抵抗等作用防治 AD, 并且充分体现了中医药治疗疾病的多成分、多靶点和多途径整合调节的作用特点, 研究结果可为黄精治疗 AD 的作用机制提供一定的理论基础与科学依据, 为后续深入验证黄精治疗 AD 的作用机制奠定一定的基础。

[参 考 文 献]

- [1] 矫增金, 陈民. 论老年性痴呆中医病因病机[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(6): 58-60.
- [2] KNOPMAN DS, AMIEVA H, PETERSEN RC, et al. Alzheimer disease[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7: 33.
- [3] RICCI G. Social aspects of dementia prevention from a worldwide to national perspective: a review on the international situation and the example of Italy[J]. *Behav Neurol*, 2019, 2019: 8720904.
- [4] NIU H, ÁLVAREZ-ÁLVAREZ I, GUILLÉN-GRIMA F, et al. Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: a meta-analysis[J]. *Neurologia*, 2017, 32(8): 523-532.
- [5] FINK HA, JUTKOWITZ E, MCCARTEN JR, et al. Pharmacologic interventions to prevent cognitive decline, mild cognitive impairment, and clinical alzheimer-type dementia: a systematic review[J]. *Ann Intern Med*, 2018, 168(1): 39-51.
- [6] MOHS RC, DOODY RS, MORRIS JC, et al. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients[J]. *Neurology*, 2001, 57(3): 481-488.
- [7] PANZA F, LOZUPONE M, LOGROSCINO G, et al. A critical appraisal of amyloid- β -targeting therapies for Alzheimer disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(2): 73-88.
- [8] 姜雨桐, 赵垠旭, 姜昊轩, 等. 黄精及其药对配伍应用浅析[J]. 河南中医, 2022, 42(9): 1435-1440.
- [9] 未小明, 罗朝辉, 王爱梅, 等. 黄精配合针刺对血管性痴呆模型大鼠认知功能和突触可塑性的影响[J]. 神经解剖学杂志, 2020, 36(6): 653-658.
- [10] CUI XW, WANG SY, CAO H, et al. A review: the bioactivities and pharmacological applications of Polygonatum sibiricum polysaccharides[J]. *Molecules*, 2018, 23(5): 1170.
- [11] LUO SL, ZHANG X, HUANG S, et al. A monomeric polysaccharide from Polygonatum sibiricum improves cognitive functions in a model of Alzheimer's disease by reshaping the gut microbiota[J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 213: 404-415.
- [12] 潘家祜. 基于网络药理学的药物研发新模式[J]. 中国新药与临床杂志, 2009, 28(10): 721-726.
- [13] 刘志华, 孙晓波. 网络药理学: 中医药现代化的新机遇[J]. 药学报, 2012, 47(6): 696-703.
- [14] SAEED AA, GENOVÉ G, LI T, et al. Increased flux of the plant sterols campesterol and sitosterol across a disrupted blood brain barrier[J]. *Steroids*, 2015, 99(Pt B): 183-188.
- [15] WANG J, WU F, SHI C. Substitution of membrane cholesterol with β -sitosterol promotes nonamyloidogenic cleavage of endogenous amyloid precursor protein[J]. *Neuroscience*, 2013, 247: 227-233.
- [16] ZHANG RS, XU HJ, JIANG JH, et al. Endomorphin-1 attenuates A β 42 induced impairment of novel object and object location recognition tasks in mice[J]. *Brain Res*, 2015, 1629: 210-220.
- [17] YE JY, LI L, HAO QM, et al. B-Sitosterol treatment attenuates cognitive deficits and prevents amyloid plaque deposition in amyloid protein precursor/presenilin 1 mice[J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2020, 24(1): 39-46.
- [18] YUAN LL, ZHANG F, SHEN MY, et al. Phytosterols suppress phagocytosis and inhibit inflammatory mediators via ERK pathway on LPS-triggered inflammatory responses in RAW264.7 macrophages and the correlation with their structure[J]. *Foods*, 2019, 8(11): 582.
- [19] AYAZ M, JUNAID M, ULLAH F, et al. Anti-Alzheimer's studies on β -sitosterol isolated from Polygonum hydropiper L[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 697.
- [20] LI YW, ZHAO JY, HÖLSCHER C. Therapeutic potential of baicalein in Alzheimer's disease and Parkinson's disease[J]. *CNS Drugs*, 2017, 31(8): 639-652.
- [21] JI Y, HAN J, LEE N, et al. Neuroprotective effects of baicalein, wogonin, and oroxylin A on amyloid beta-induced toxicity via NF- κ B/MAPK pathway modulation[J]. *Molecules*, 2020, 25(21): 5087.
- [22] ZHANG SQ, OBREGON D, EHRHART J, et al. Baicalein reduces β -amyloid and promotes nonamyloidogenic amyloid precursor protein processing in an Alzheimer's disease transgenic mouse model[J]. *J Neurosci Res*, 2013, 91(9): 1239-1246.
- [23] LI BY, XU PL, WU SY, et al. Diosgenin attenuates lipopolysaccharide-induced Parkinson's disease by inhibiting the TLR/NF- κ B pathway[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 64(3): 943-955.
- [24] CAI B, SEONG KJ, BAE SW, et al. A synthetic diosgenin primary amine derivative attenuates LPS-stimulated inflammation via inhibition of NF- κ B and JNK MAPK signaling in microglial BV2 cells[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 61: 204-214.
- [25] WANG Y, GUAN PP, YU X, et al. COX-2 metabolic products, the prostaglandin I $_2$ and F $_{2\alpha}$, mediate the effects of TNF- α and Zn $^{2+}$ in stimulating the phosphorylation of Tau[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(59): 99296-99311.
- [26] KOREN J 3rd, JINWAL UK, LEE DC, et al. Chaperone signaling complexes in Alzheimer's disease[J]. *J Cell Mol Med*, 2009, 13(4): 619-630.
- [27] WOO JA, LIU T, ZHAO XY, et al. Enhanced tau pathology via RanBP9 and Hsp90/Hsc70 chaperone complexes[J]. *Hum Mol Genet*, 2017, 26(20): 3973-3988.
- [28] PASSOS GF, FIGUEIREDO CP, PREDIGER RDS, et al. Involvement of phosphoinositide 3-kinase gamma in the neuro-inflammatory response and cognitive impairments induced by beta-amyloid 1-40 peptide in mice[J]. *Brain Behav Immun*, 2010, 24(3): 493-501.
- [29] ÖZDEMİR Z, ALAGÖZ MA, BAHÇEÇIO/Ü011FLU ÖF, et al. Monoamine oxidase-B (MAO-B) inhibitors in the treatment of Alzheimer's and Parkinson's disease[J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(29): 6045-6065.
- [30] ASADI M, TAGHIZADEH S, KAVIANI E, et al. Caspase-3: structure, function, and biotechnological aspects[J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2022, 69(4): 1633-1645.
- [31] HU WL, CHEN S, THORNE RF, et al. TP53, TP53 target genes (DRAM, TIGAR), and autophagy[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1206: 127-149.
- [32] CHAO AC, CHEN CH, WU MH, et al. Roles of Id1/HIF-1 and CDK5/HIF-1 in cell cycle reentry induced by amyloid-beta peptide in post-mitotic cortical neuron[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2020, 1867(4): 118628.
- [33] OBENG E. Apoptosis (programmed cell death) and its signals-A review[J]. *Braz J Biol*, 2021, 81(4): 1133-1143.
- [34] LONG HZ, CHENG Y, ZHOU ZW, et al. PI3K/AKT signal pathway: a target of natural products in the prevention and treatment of Alzheimer's disease and Parkinson's disease[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 648636.
- [35] KITAGISHI Y, NAKANISHI A, OGURA Y, et al. Dietary regulation of PI3K/AKT/GSK-3 β pathway in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2014, 6(3): 35.
- [36] O'MARA SM, AGGLETON JP. Space and memory (far) beyond the Hippocampus; many subcortical structures also support cognitive mapping and mnemonic processing[J]. *Front Neural Circuits*, 2019, 13: 52.
- [37] KULLMANN S, HENI M, HALLSCHMID M, et al. Brain insulin resistance at the crossroads of metabolic and cognitive disorders in humans[J]. *Physiol Rev*, 2016, 96(4): 1169-1209.
- [38] DE FELICE FG, FERREIRA ST. Inflammation, defective insulin signaling, and mitochondrial dysfunction as common molecular denominators connecting type 2 diabetes to Alzheimer disease[J]. *Diabetes*, 2014, 63(7): 2262-2272.

编辑: 毕晓帆/接受日期: 2022-11-22