

# 基于网络药理学和分子对接技术探讨补骨脂二氢黄酮甲醚治疗阿尔茨海默病的分子作用机制<sup>△</sup>

骆锦前<sup>1\*</sup>, 仲春<sup>2</sup>, 陆松伟<sup>1</sup>, 王学彬<sup>1,3#</sup>, 俞登荣<sup>1#</sup> (1. 海军军医大学第一附属医院药剂科, 上海 200433; 2. 上海市北蔡社区卫生服务中心, 上海 201204; 3. 复旦大学药学院生物药物系, 上海 201203)

中图分类号 R96 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)10-1179-06  
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.10.006



**摘要** 目的: 基于网络药理学和分子对接技术探讨补骨脂二氢黄酮甲醚治疗阿尔茨海默病(AD)的分子作用机制。方法: 通过 Swiss Target Prediction 数据库、PharmMapper 数据库预测补骨脂二氢黄酮甲醚的作用靶点; 分别在 DisGeNET 数据库、GeneCards 数据库和 Drugbank 数据库检索获取 AD 相关靶点, 再利用 Venny 2.1.1 绘制韦恩图获得两者共同靶点; 将获得的两者共有靶点输入 STRING 数据库, 构建共有靶点蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络; 再将 PPI 网络导入 Cytoscape 3.7.2 软件, 利用其内置插件 CytoHubba 获取排序居前 10 位的关键靶点蛋白; 利用 R 语言 Cluster Profiler GO.R 插件对关键靶点进行富集分析; 使用 AutoDock Vina 软件将补骨脂二氢黄酮甲醚与核心靶点进行分子对接验证。结果: 补骨脂二氢黄酮甲醚干预 AD 的核心靶点主要有丝裂原激活的蛋白激酶(MAPK)1、MAPK3、原癌基因酪氨酸蛋白激酶 Src 和胱天蛋白酶 3(CASP3)等, 主要涉及对活性氧的应答、肽基-丝氨酸磷酸化、肽基-丝氨酸修饰及细胞对化学应力的应答等生物过程, 主要富集于雌激素、MAPK 等信号通路。分子对接结果显示, 补骨脂二氢黄酮甲醚与核心靶点蛋白 MAPK1、MAPK3、SRC 和 CASP3 均有较好的亲和力。结论: 网络药理学预测了补骨脂二氢黄酮甲醚干预 AD 可能的作用靶点和信号通路, 可为后续实验研究或药物开发提供理论基础和参考依据。

**关键词** 补骨脂二氢黄酮甲醚; 阿尔茨海默病; 网络药理学; 分子对接; 信号通路

## Molecular Mechanism of Bavachinin in the Treatment of Alzheimer's Disease Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology<sup>△</sup>

LUO Jinqian<sup>1</sup>, ZHONG Chun<sup>2</sup>, LU Songwei<sup>1</sup>, WANG Xuebin<sup>1,3</sup>, YU Dengrong<sup>1</sup> (1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Shanghai Beicai Community Health Service Center, Shanghai 201204, China; 3. Dept. of Biological Medicine, School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To explore the molecular mechanism of bavachinin in the treatment of Alzheimer's disease (AD) based on network pharmacology and molecular docking technology. **METHODS:** Target of bavachinin was predicted by Swiss Target Prediction database and PharmMapper database. DisGeNET, GeneCard and Drugbank databases were used to obtain the targets corresponding to AD. The common targets were queried by Venny 2.1.1 diagram, and the network of protein-protein Interaction (PPI) was constructed by inputting the two common targets into STRING database. Then the PPI network was imported into Cytoscape 3.7.2 software, and the top 10 key target proteins were obtained by its built-in plugin CytoHubba. Enrichment analysis were performed through Cluster Profiler GO.R plug-in for R language software. AutoDock Vina software was used for molecular docking of bavachinin and key targets. **RESULTS:** The core targets of bavachinin intervention in AD mainly included mitogen-activated protein kinase 1 (MAPK1), MAPK3, SRC and caspase 3 (CASP3), which were mainly involved in biological processes such as response to reactive oxygen species, peptide-serine phosphorylation, peptide-serine modification and cell response to chemical stress. Mainly concentrated in estrogen, MAPK and other signaling pathways. Results of molecular docking showed that bavachinin had good affinity with the key targets MAPK1, MAPK3, SRC and CASP3. **CONCLUSIONS:** Network pharmacology and molecular docking analysis predicts the possible targets and pathways of bavachinin in the

△ 基金项目: 上海市“医苑新星”青年医学人才培养资助计划项目(No. 沪卫计人事(2019)72号)

\* 药师。研究方向: 中药制剂学和网络药理学。E-mail: jinqianluo1990@163.com

# 通信作者 1: 副主任药师, 博士研究生。研究方向: 临床药理学和网络药理学。E-mail: binxuewang@126.com

# 通信作者 2: 药师。研究方向: 医院药理学和网络药理学。E-mail: ydr8509@163.com

treatment of AD, which provides theoretical basis and reference for subsequent experimental research or drug development.

**KEYWORDS** Bavachinin; Alzheimer's disease; Network pharmacology; Molecular docking; Signaling pathway

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是迟发性中枢神经退行性疾病,临床表现为记忆力和认知功能的进行性下降<sup>[1]</sup>。老年人是AD最常见的患病人群,AD发病率随年龄增长而升高。AD带来的高昂治疗费用及患者自理能力的丧失,给患者及其家属和社会带来了巨大的精神和经济负担。AD是由不同靶点触发的系统性多功能障碍疾病,且其发病机制尚不十分清楚<sup>[2-3]</sup>。因此,运用多靶点治疗方法将比单一靶点治疗更具优势。中药及其提取物在疾病的多靶点、多途径治疗中具有优势<sup>[4]</sup>。中药补骨脂具有补肾固精、温脾止泻和平喘等功效<sup>[5]</sup>。有研究结果发现,补骨脂二氢黄酮甲醚可有效治疗AD,但其作用机制尚不明确<sup>[6-7]</sup>。随着生物信息技术的迅速发展,网络药理学在中药机制研究中得到了广泛应用。本研究基于网络药理学和分子对接技术,探讨补骨脂二氢黄酮甲醚在AD治疗中的分子作用机制。

## 1 资料与方法

### 1.1 补骨脂二氢黄酮甲醚结构和潜在作用靶点获取

在化源网(<https://www.chemsrc.com/>)中检索“补骨脂二氢黄酮甲醚”,获取其CAS号,再通过Pubchem数据库(<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)检索CAS号,获得表示其化学成分结构的Canonical SMILES序列及2D结构,保存为“.sdf”格式。将获取的Canonical SMILES序列及2D结构分别输入SwissTargetPrediction数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)、PharmMapper数据库(<http://www.lilab-ecust.cn/pharmmapper/>)进行靶点预测,设置物种为“Homo sapiens”,以 $P>0.05$ 为筛选条件,提交后得到补骨脂二氢黄酮甲醚靶点。合并2个数据库中获得靶点,统一在UniProt数据库(<http://www.uniprot.org/>)中对蛋白质靶点进行名称规范后删除重复靶点,得到补骨脂二氢黄酮甲醚的最终靶点。

### 1.2 AD相关靶点的获取

以“Alzheimer's disease”为关键词,分别在DisGeNET数据库(<http://www.disgenet.org/>)、GeneCards数据库(<http://www.genecards.org/>)中检索得到AD相关的潜在靶点,进入Drugbank数据库(<https://www.drugbank.ca/>)寻找治疗AD的临床一线西药作用靶点予以补充<sup>[8]</sup>。在GeneCards数据库及DisGeNET数据库中,Score值越高则代表该靶点与疾病联系密切,设定Score值>中位数的目标靶点为AD相关的潜在靶点,合并3个疾病数据库获得的靶点后,删除重复靶点,得到AD相关靶点。

### 1.3 补骨脂二氢黄酮甲醚-AD共有靶点蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建

为探究补骨脂二氢黄酮甲醚相关靶点与AD靶点间的相互作用,利用Venny 2.1.1软件分析两者靶点取交集并绘制韦

恩图,最终获得补骨脂二氢黄酮甲醚治疗AD的潜在作用靶点。将获得的两者共有靶点输入STRING数据库(<https://string-db.org/>),设定物种为“Homo sapiens”,最小互相作用阈值设定为“medium confidence”(0.4),其余均为默认设置,构建共有靶点PPI网络图。

### 1.4 PPI网络拓扑分析与核心靶点获取

将“1.3”项下所得PPI网络图导入Cytoscape 3.7.2软件,利用其内置插件CytoHubba,对补骨脂二氢黄酮甲醚治疗AD靶点的PPI网络进行核心靶点拓扑分析,得到补骨脂二氢黄酮甲醚映射到AD上的核心靶点网络图,其中靶点越关键,颜色越深。

### 1.5 基因本体(GO)功能富集分析与京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析

利用R语言中Cluster Profiler GO.R插件对“1.4”项下获得的关键靶点进行GO和KEGG富集分析( $P<0.05$ ,设定为物种为“Homo sapiens”),并对结果进行可视化分析,得到关键靶点涉及的生物功能和信号通路。

### 1.6 分子对接验证

从RSCB蛋白数据库(PDB,<http://www.rcsb.org/>)获得关键靶点蛋白排序居前4位的X射线晶体结构。在分子对接过程中,采用AutoDockTools v1.5.6软件将排序居前4位的目标靶点与补骨脂二氢黄酮甲醚进行分子对接分析,然后使用Pymol软件对所得对接结果进行可视化展示。

## 2 结果

### 2.1 补骨脂二氢黄酮甲醚潜在靶点的筛选结果

通过PharmMapper数据库获得298个候选基因,通过SwissTargetPrediction数据库获得100个靶点。2个数据库靶点合并、删除重复靶点后,共得到357个最终靶点。

### 2.2 AD相关靶点的筛选结果

在DisGeNET数据库检索结果中,设定Score $\geq 0.1$ ,筛选后得到673个靶点;在GeneCards数据库检索结果中,设定Score $\geq 10$ ,筛选后得到1493个靶点;在Drugbank数据库中检索到89个靶点。3个数据库靶点合并、删除重复靶点后,最终得到1875个AD相关靶点。

### 2.3 补骨脂二氢黄酮甲醚-AD共有靶点PPI网络构建

将筛选的补骨脂二氢黄酮甲醚靶点与AD靶点取交集,并绘制韦恩图,得到补骨脂二氢黄酮甲醚与AD共同靶点149个。将149个共有靶点提交至STRING 11.0平台,隐藏不与其他靶点有联系的靶点后,得到共有靶点PPI网络,该网络共包括146个节点,1819条边,见图1。

### 2.4 补骨脂二氢黄酮甲醚治疗AD核心靶点获取结果

通过Cytoscape 3.7.2软件内置插件CytoHubba插件筛选出排序居前10位的补骨脂二氢黄酮甲醚治疗AD的核心靶

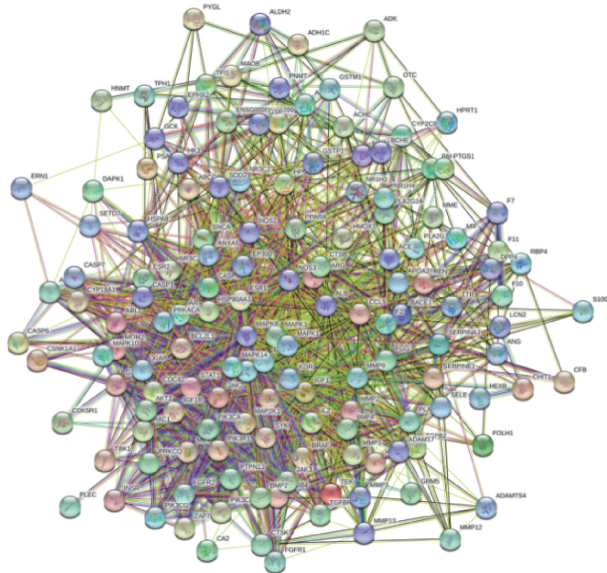


图1 补骨脂二氢黄酮甲醚治疗AD靶蛋白PPI网络图  
Fig 1 PPI network diagram of target proteins for bavachinin in the treatment of AD

点,包括丝裂原激活的蛋白激酶(MAPK)1、MAPK3、原癌基因酪氨酸蛋白激酶 Src(SRC)、胱天蛋白酶3(CASP3)、表皮生长因子受体(EGFR)、热休克蛋白HSP90- $\alpha$ (HSP90AA1)、白蛋白(ALB)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、雌激素受体1(ESR1)和MAPK8,核心靶点信息见表1。补骨脂二氢黄酮甲醚治疗AD核心靶点网络图见图2。

表1 补骨脂二氢黄酮甲醚治疗AD核心靶点信息

Tab 1 Core target information of bavachinin in the treatment of AD

排序	基因名称	靶点蛋白质名称
1	MAPK1	mitogen-activated protein kinase 1
2	MAPK3	mitogen-activated protein kinase 3
3	SRC	proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src
4	CASP3	Caspase-3
5	EGFR	epidermal growth factor receptor
6	HSP90AA1	heat shock protein HSP 90- $\alpha$
7	ALB	albumin
8	IGF1	insulin-like growth factor I
9	ESR1	estrogen receptor
10	MAPK8	mitogen-activated protein kinase 8

## 2.5 GO功能与KEGG通路富集分析

将“1.4”项下获得的PPI网络关键靶点导入R语言软件,利用其Cluster Profiler GO.R插件进行GO功能分析与KEGG通路富集分析,并绘制气泡图。图中气泡大小代表条目富集基因数目的多少,气泡颜色差异代表靶基因在各条目富集程度的高低。(1)关键靶点的GO功能富集,以GeneRatio值前15位与 $P \leq 0.05$ 为标准,筛选结果见图3。结果显示,涉及的生物过程主要包括对活性氧的应答过程(response to reactive oxygen species)、肽基-丝氨酸磷酸化(peptidyl-serine phosphorylation)、肽基-丝氨酸修饰(peptidyl-serine

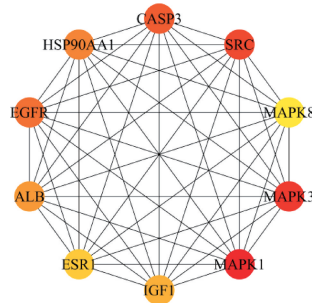


图2 补骨脂二氢黄酮甲醚治疗AD核心靶点网络图  
Fig 2 Network diagram of core targets for bavachinin in the treatment of AD

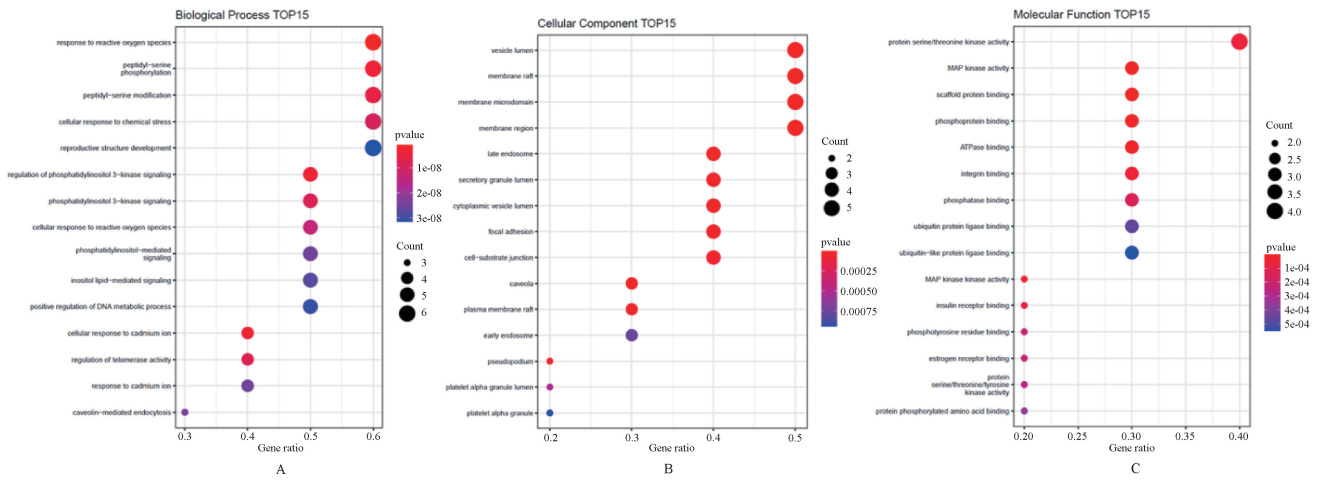
modification)和细胞对化学应力的应答过程(cellular response to chemical stress)等,见图3(A);细胞组分主要涉及囊泡腔(vesicle lumen)、膜筏(membrane raft)、膜微结构域(membrane microdomain)、膜区域(membrane region)和晚期内小体(late endosome)等,见图3(B);分子功能主要富集于蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性(protein serine/threonine kinase activity)、MAP激酶活性(MAP kinase activity)、支架蛋白的结合(scaffold protein binding)、ATP酶的结合(ATPase binding)、整合素结合(integrin binding)、磷酸酶的结合(phosphatase binding)和泛素蛋白连接酶的结合(ubiquitin protein ligase binding)等,见图3(C)。(2)关键靶点KEGG通路富集,以count值前20位与 $P \leq 0.05$ 为标准,筛选结果见图4,靶点通路富集结果见表2。结果显示,该干预过程在内分泌抵抗(endocrine resistance)、雌激素信号通路(estrogen signaling pathway)最为富集,可能是补骨脂二氢黄酮甲醚干预AD最主要的信号通路(雌激素信号通路见图5)。此外,该干预过程与局灶性黏附(focal adhesion)、MAPK信号通路(MAPK signaling pathway)也有一定的关系。提示补骨脂二氢黄酮甲醚是通过多条信号通路发挥治疗AD的作用的。

## 2.6 分子对接验证

将关键靶点排序居前4位的基因(MAPK1、MAPK3、SRC和CASP3)分别与补骨脂二氢黄酮甲醚进行分子对接,其中靶点基因与蛋白间活性的结合能分别为-23.60、-18.66、-20.01及-26.48 kJ/mol。通常认为在配体与受体结合过程中,所需要的结合能越低,其分子构象越稳定,即结合能 $\leq -17.78$  kJ/mol,提示有一定结合活性;结合能 $\leq -20.92$  kJ/mol,说明有较好结合活性;结合能 $\leq -29.23$  kJ/mol,表示有较强结合活性<sup>[9]</sup>。补骨脂二氢黄酮甲醚与前4位靶点结合性较好,且结合方式较为相似,均结合于靶点受体的活性中心内,见图6。

## 3 讨论

AD主要的病理特征是脑细胞外 $\beta$ 淀粉样蛋白(A $\beta$ )聚集形成的老年斑和细胞内过度磷酸化Tau蛋白沉积形成的神经原纤维缠结<sup>[10]</sup>。目前,关于AD的发病机制尚不明确,较为公认的发病机制主要有脑胆碱能神经元损伤假说、 $\beta$ 淀粉样蛋白



A. GO-生物过程分析; B. GO-细胞组分分析; C. GO-分子功能分析。

A. GO-biological process analysis; B. GO-cell component analysis; C. GO-molecular function analysis.

图3 GO功能富集分析气泡图(排序居前15位)

Fig 3 GO functional enrichment analysis bubble diagram (top15)

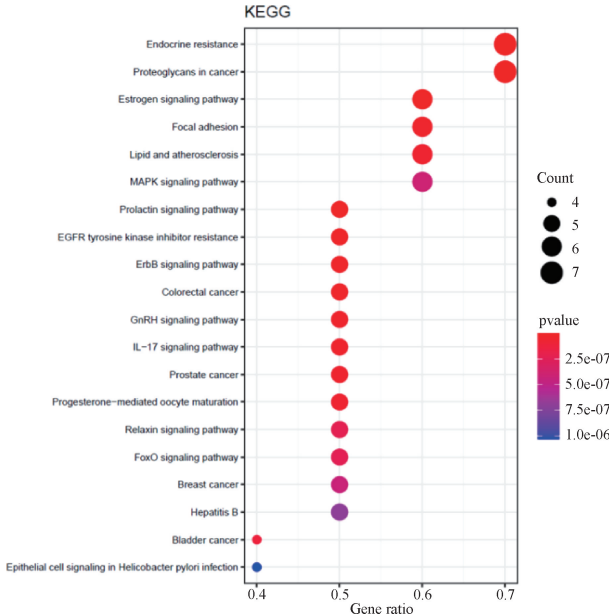


图4 KEGG通路富集分析气泡图(排序居前20位)

Fig 4 KEGG pathway enrichment analysis bubble diagram (top20)

级联假说和炎症假说等<sup>[11]</sup>。临床上无特效治愈药物,主要给予患者乙酰胆碱酯酶抑制剂和非竞争性 N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂,只能在一定程度上改善症状,延缓 AD 进程。

补骨脂是一味传统的中药,以果实入药,具有补肾壮阳、补脾健胃的功效<sup>[12]</sup>。补骨脂二氢黄酮甲醚是异戊烯基黄酮类化合物,作为补骨脂的主要成分之一,具有抗肿瘤、抗氧化、抗菌和抗病毒等多种药理作用。有研究结果发现,补骨脂二氢黄酮甲醚在体外试验中可显著抑制杆状病毒中 BACE1 的表达以及减弱 A $\beta$  的聚集<sup>[6-7]</sup>。推测补骨脂二氢黄酮甲醚可能在治疗 AD 方面有重要价值。对于补骨脂二氢黄酮甲醚的研究开发,

首先需阐明其与 AD 靶点的相互作用。本研究在 SwissTargetPrediction 数据库和 PharmMapper 数据库中共筛选出补骨脂二氢黄酮甲醚干预 AD 的相关靶点 149 个,通过相关软件分析预测,得到补骨脂二氢黄酮甲醚治疗 AD 的关键靶点为 MAPK1、MAPK3、SRC 和 CASP3 等。MAPK 级联反应参与调控 Tau 蛋白的过度磷酸化、A $\beta$  聚集及神经细胞凋亡等过程,在 AD 发生过程中起重要作用<sup>[13]</sup>。SRC 属于非受体酪氨酸激酶家族,在细胞内传递细胞存活相关信号,具有细胞保护作用。SRC 在 AD 中的作用尚未见报道,今后可加强这方面的研究。CASP3 作为细胞凋亡信号转导的关键蛋白酶,参与调控神经元的凋亡过程,也可促进淀粉样前体蛋白 APP 的裂解,加剧 A $\beta$  的积聚形成老年斑,诱导 AD 的发生<sup>[14-15]</sup>。由此可见,补骨脂二氢黄酮甲醚抗 AD 的作用可能通过干预以上途径来实现。

PPI 网络说明补骨脂二氢黄酮甲醚与 AD 共有靶点蛋白之间发挥着相互作用。GO 功能富集分析结果显示,补骨脂二氢黄酮甲醚作用于 AD 主要的生物学过程包括对活性氧的应答过程、肽基-丝氨酸磷酸化、肽基-丝氨酸修饰、细胞对化学应力的应答等方面。KEGG 通路富集分析结果表明,内分泌抵抗、雌激素信号通路是补骨脂二氢黄酮甲醚干预 AD 的重要信号通路。神经细胞损伤和丢失是 AD 的主要神经病理学特征。雌激素信号通路与胆碱能神经元的生长和生存关系密切,在 AD 的发生、发展过程中具有重要意义。研究结果表明,雌激素与其相应的受体结合后,可发挥神经营养,促进记忆性胆碱能神经元的生长和生存,减少 A $\beta$  生成并抑制 Tau 蛋白过度磷酸化等作用<sup>[16]</sup>。

分子对接结果分析显示,关键靶点蛋白 MAPK1、MAPK3、SRC 和 CASP3 与补骨脂二氢黄酮甲醚的结合较为紧密,且均结合于靶点受体的活性中心内,进一步提示补骨脂二氢黄酮甲醚通过 MAPK 信号通路发挥 AD 治疗作用的可行性。

表 2 补骨脂二氢黄酮甲醚治疗 AD 核心靶点通路富集结果 (前 20 位)

Tab 2 Enrichment results of core target pathways of bavachinin in the treatment of AD (top20)

GO ID	描述	靶点数量	Log10(P)	靶点名称
hsa01522	endocrine resistance	7	-11.45	MAPK1, MAPK3, SRC, EGFR, IGF1, ESR1, MAPK8
hsa05205	proteoglycans in cancer	7	-9.17	MAPK1, MAPK3, SRC, CASP3, EGFR, IGF1, ESR1
hsa04915	estrogen signaling pathway	6	-8.36	MAPK1, MAPK3, SRC, EGFR, HSP90AA1, ESR1
hsa04510	focal adhesion	6	-7.38	MAPK1, MAPK3, SRC, EGFR, IGF1, MAPK8
hsa05417	lipid and atherosclerosis	6	-7.20	MAPK1, MAPK3, SRC, CASP3, HSP90AA1, MAPK8
hsa04010	MAPK signaling pathway	6	-6.40	MAPK1, MAPK3, CASP3, EGFR, IGF1, MAPK8
hsa04917	prolactin signaling pathway	5	-7.99	MAPK1, MAPK3, SRC, ESR1, MAPK8
hsa01521	EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance	5	-7.73	MAPK1, MAPK3, SRC, EGFR, IGF1
hsa04012	ErbB signaling pathway	5	-7.56	MAPK1, MAPK3, SRC, EGFR, MAPK8
hsa05210	colorectal cancer	5	-7.54	MAPK1, MAPK3, CASP3, EGFR, MAPK8
hsa04912	GnRH signaling pathway	5	-7.37	MAPK1, MAPK3, SRC, EGFR, MAPK8
hsa04657	IL-17 signaling pathway	5	-7.34	MAPK1, MAPK3, CASP3, HSP90AA1, MAPK8
hsa05215	prostate cancer	5	-7.27	MAPK1, MAPK3, EGFR, HSP90AA1, IGF1
hsa04914	progesterone-mediated oocyte maturation	5	-7.21	MAPK1, MAPK3, HSP90AA1, IGF1, MAPK8
hsa04926	relaxin signaling pathway	5	-6.65	MAPK1, MAPK3, SRC, EGFR, MAPK8
hsa04068	FoxO signaling pathway	5	-6.62	MAPK1, MAPK3, EGFR, IGF1, MAPK8
hsa05224	breast cancer	5	-6.37	MAPK1, MAPK3, EGFR, IGF1, ESR1
hsa05161	hepatitis B	5	-6.16	MAPK1, MAPK3, SRC, CASP3, MAPK8
hsa05152	tuberculosis	5	-5.93	MAPK1, MAPK3, SRC, CASP3, MAPK8
hsa05167	Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection	5	-5.78	MAPK1, MAPK3, SRC, CASP3, MAPK8

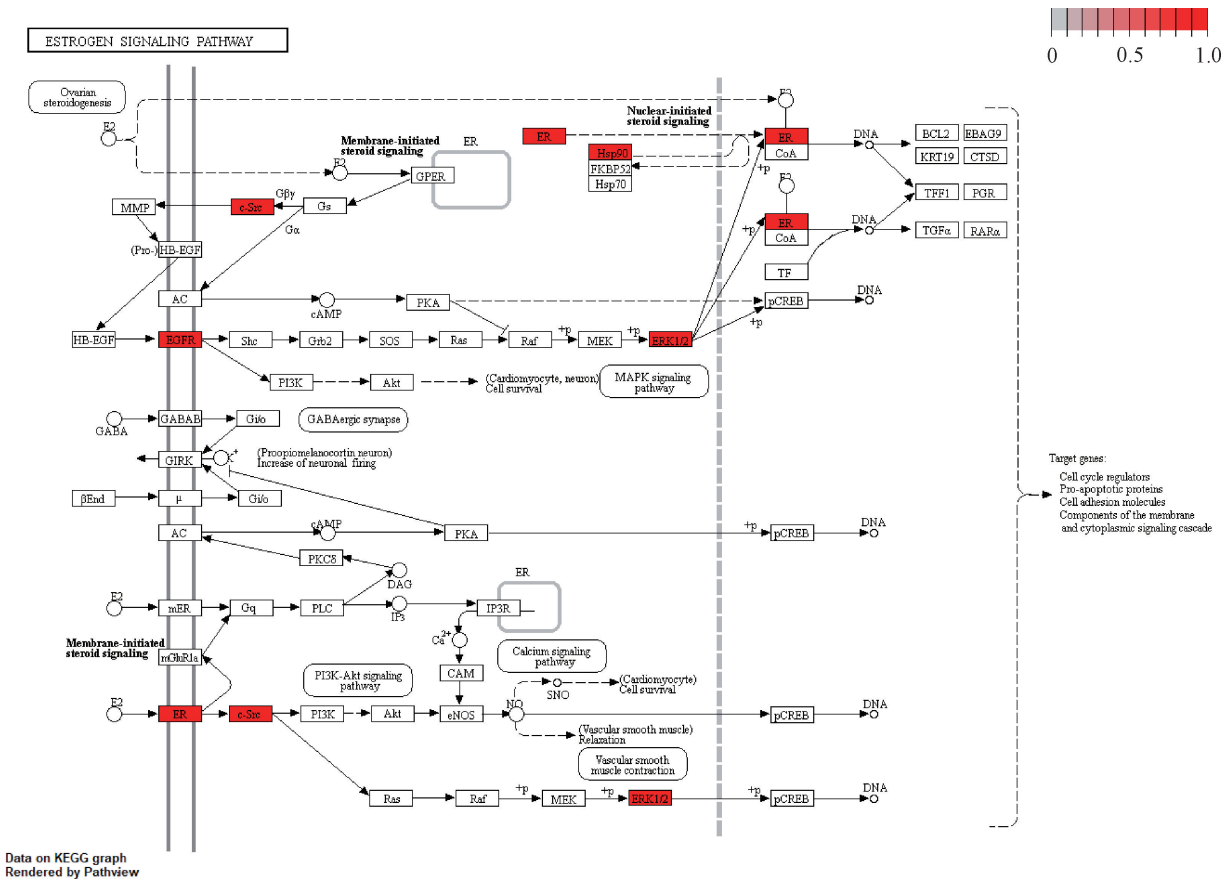
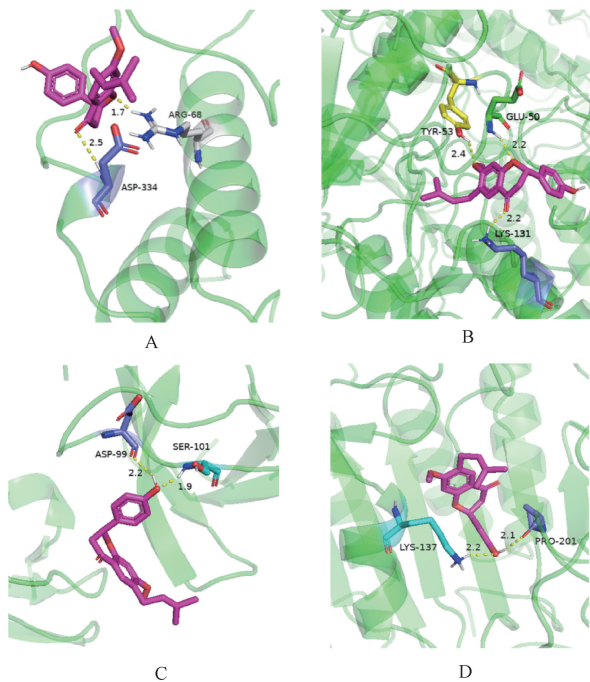


图 5 雌激素信号通路

Fig 5 Estrogen signaling pathway

综上所述,本研究应用网络药理学和分子对接方法,预测相关作用靶点,并进行生物功能注释和作用通路分析,从多角

度探讨了补骨脂二氢黄酮甲醚抗 AD 的主要靶点和信号通路。结果提示,补骨脂二氢黄酮甲醚可能作用于 MAPK1、MAPK3、



A. 补骨脂二氢黄酮甲醚-MAKP1; B. 补骨脂二氢黄酮甲醚-MAKP3;  
C. 补骨脂二氢黄酮甲醚-SRC; D. 补骨脂二氢黄酮甲醚-CASP3。  
A. bavachinin-MAKP1; B. bavachinin-MAKP3;  
C. bavachinin-SRC; D. bavachinin-CASP3.

图6 补骨脂二氢黄酮甲醚与前4名关键靶点的分子对接示意图

Fig 6 Molecular docking diagram of bavachinin with the top four key targets

SRC 和 CASP3 等靶点,通过雌激素、MAPK 等信号通路,缓解神经元损伤,减少 A $\beta$  生成并抑制 Tau 蛋白过度磷酸化等,从而发挥抗 AD 的治疗作用。本研究结果或为今后补骨脂二氢黄酮甲醚用于 AD 的作用机制研究提供理论依据,也为中医治疗 AD 提供了新的思路。

### 参考文献

[1] Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's disease facts and figures[J]. *Alzheimers Dement*, 2016, 12(4): 459-509.  
[2] KANG D W, CHOI W H, JUNG W S, et al. Impact of amyloid burden on regional functional synchronization in the cognitively normal older adults[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 14690.  
[3] OMAR S H. Biophenols pharmacology against the amyloidogenic activity in Alzheimer's disease[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 89: 396-413.

(上接第 1178 页)

[14] 高婉霞, 王俊. 艾司西酞普兰联合心理干预对糖尿病患者抑郁焦虑症状及血糖达标的影响[J]. *中国现代医生*, 2013, 51(27): 145-147.  
[15] 刘丽娟, 马洁, 张耀东, 等. 国家药品集中采购政策背景下中选药临床换药率分析[J]. *今日药学*, 2021, 31(3): 219-222, 230.

[4] EIZNHAMER D A, XU Z Q. Betulinic acid: a promising anticancer candidate[J]. *IDrugs*, 2004, 7(4): 359-373.  
[5] 高倩倩, 颜翠萍, 翁泽斌, 等. 补骨脂盐炙前后含药血清对人成骨细胞的影响[J]. *中成药*, 2015, 37(7): 1402-1406.  
[6] CHOI Y H, YON G H, HONG K S, et al. *In vitro* BACE-1 inhibitory phenolic components from the seeds of *Psoralea corylifolia* [J]. *Planta Med*, 2008, 74(11): 1405-1408.  
[7] CHEN X M, YANG Y F, ZHANG Y T. Isobavachalcone and bavachinin from *Psoraleae Fructus* modulate A $\beta$ 42 aggregation process through different mechanisms *in vitro* [J]. *FEBS Lett*, 2013, 587(18): 2930-2935.  
[8] WISHART D S, FEUNANG Y D, GUO A C, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(D1): D1074-D1082.  
[9] 樊启猛, 杨岩涛, 肖美凤, 等. 基于分子对接技术的补阳还五汤成分与缺血性脑卒中靶点的相互作用研究[J]. *中草药*, 2019, 50(17): 4200-4208.  
[10] KENNEY K, IACONO D, EDLOW B L, et al. Dementia after moderate-severe traumatic brain injury: coexistence of multiple proteinopathies[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2018, 77(1): 50-63.  
[11] LI Z, MU C Y, WANG B, et al. Graveoline analogs exhibiting selective acetylcholinesterase inhibitory activity as potential lead compounds for the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Molecules*, 2016, 21(2): 132.  
[12] 梁建军, 徐亚莉, 田树喜, 等. 补骨脂研究现状及前景[J]. *河北中医*, 2013, 35(12): 1904-1906.  
[13] GIRALDO E, LLORET A, FUCHSBERGER T, et al. A $\beta$  and tau toxicities in Alzheimer's are linked via oxidative stress-induced p38 activation: protective role of vitamin E[J]. *Redox Biol*, 2014, 2: 873-877.  
[14] SAITO A, SUGA K, ONO-NAKAGAWA R, et al. Time lapse imaging analysis of the effect of ER stress modulators on apoptotic cell assessed by caspase3/7 activation in NG108-15 cells[J]. *Data Brief*, 2016, 6: 20-27.  
[15] LI W Z, LI W P, HUANG D K, et al. Dexamethasone and A $\beta$ <sub>25-35</sub> accelerate learning and memory impairments due to elevate amyloid precursor protein expression and neuronal apoptosis in 12-month male rats[J]. *Behav Brain Res*, 2012, 227(1): 142-149.  
[16] SIMPKINS J W, YANG S H, WEN Y, et al. Estrogens, progestins, menopause and neurodegeneration: basic and clinical studies[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2005, 62(3): 271-280.

(收稿日期:2022-09-01 修回日期:2023-04-10)

[16] 刘燕玲. 药物经济学评价在医院药事管理中的应用探究[J]. *中国社区医师*, 2021, 37(1): 186-187.  
[17] 杨琪, 臧彦楠, 庄红艳, 等. “4+7”带量采购对某医院 SSRI 类抗抑郁药使用的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(13): 1479-1483.

(收稿日期:2022-11-15 修回日期:2023-06-05)