

·数字中医药·

本文引用:宋祯彦,王珊珊,贺旭,龚盛强,刘晓丹,李平,成绍武.网络药理学方法研究石菖蒲治疗神经退行性疾病的作用机制[J].湖南中医药大学学报,2017,37(8):848-855.

网络药理学方法研究石菖蒲治疗神经退行性疾病的作用机制

宋祯彦,王珊珊,贺旭,龚盛强,刘晓丹,李平,成绍武*

(湖南中医药大学中西医结合心脑血管病防治湖南省重点实验室,湖南长沙410208)

[摘要] **目的** 从系统水平研究石菖蒲治疗神经退行性疾病的有效成分和作用机制。**方法** 采用计算机网络药理学方法,从中药系统药理学数据库中筛选石菖蒲治疗神经退行性疾病的活性成分,并构建药物-靶标-疾病网络。**结果** 通过网络药理学方法筛选出石菖蒲活性成分20种,显示该中药化学成分和作用靶点与阿尔茨海默病、抑郁症和帕金森综合征等神经退行性疾病之间存在一定的联系。**结论** 通过网络药理学方法构建的石菖蒲网络可以将该中药化学成分的聚类、差异以及有效成分与相关靶标及疾病的复杂分子作用机制可视化。

[关键词] 石菖蒲;神经退行性疾病;分子机制;网络药理学

[中图分类号] R285;R741

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2017.08.009

Study the Mechanism of *Acorus tatarinowii* on Neurodegenerative Diseases by Network Pharmacology

SONG Zhenyan, WANG Shanshan, HE Xu, GONG Shengqiang, LIU Xiaodan, LI Ping, CHENG Shaowu*

(Key Laboratory of Hunan Province for Integrated Chinese and Western Medicine on Prevention and Treatment of Cardio-Cerebral Diseases, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

[Abstract] **Objective** To explore the mechanism of the active components of *Acorus tatarinowii* on neurodegenerative diseases by using network pharmacology at the system level. **Methods** The active ingredients of *Acorus tatarinowii* on neurodegenerative diseases were screened from TCM systems pharmacology database by network pharmacology method, and the drugs-targets-disease network was built. **Results** 20 active ingredients from *Acorus tatarinowii* were selected through the network pharmacology method. The results showed that those chemical compositions and related targets are correlated with the neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease, depression and Parkinson syndrome and so on. **Conclusion** The construction of *Acorus tatarinowii* network by the network pharmacology could visually trace out the cluster and diversity of compounds, and explore the complex molecular mechanism of *Acorus tatarinowii* in neurodegenerative diseases.

[Keywords] *Acorus tatarinowii*; neurodegenerative diseases; molecular mechanism; network pharmacology

石菖蒲(*Acorus tatarinowii* schott)属天南星科菖蒲属禾草状多年生草本植物的根状茎。性温,味苦、辛,归心、胃经,功能开窍豁痰,醒神益智,化湿开胃^[1]。中医历代文献对石菖蒲的功效早有记载,《神龙本草经》:“主风寒湿痹,咳逆上气,开心孔,补

五脏,通九窍,明耳目,出音声。”现代临床上被广泛应用于癫痫、痰厥、热病神昏、中风失语、健忘、耳鸣、痴呆等神经系统疾病^[2],在治疗老年痴呆的132首复方、150味药材中,石菖蒲的使用频次最高^[3],实验研究发现石菖蒲能发挥抗衰老的作用和提高机

[收稿日期] 2017-03-16

[基金项目] 湖南省教育厅创新平台开放基金项目(15K088);湖南省教育厅基金项目(14C0859);湖南中医药大学创新团队项目;湖南省高校科技创新团队科研项目(15CXTD07)。

[作者简介] 宋祯彦,男,硕士,实验师,研究方向:脑血管疾病中西医结合防治研究。

[通讯作者] *成绍武,男,教授,硕士研究生导师,E-mail:702058195@qq.com。

体抗氧化能力,调节脑内神经递质和兴奋性氨基酸的活性,对神经元的损伤和凋亡具有保护作用^[4-6]。但其具体的作用机制尚不明确。

系统药理学是基于计算机网络药理学分析方法结合生物学和药理学从系统水平研究药物以及药物在人体的作用机制的新兴学科^[7]。系统药理学不仅提供了一个新的强大的方法来促进药物的发现和开发,同时也增加了对中医药治疗基础理论的理解和探索中药和处方的作用机制^[8]。本文使用计算机网络药理学方法对中药石菖蒲的有效成分和作用靶点进行挖掘,借助计算机技术,构建中药-靶标-疾病的多维网络关系,实现评价靶标筛选和测试验证治疗思路,从系统水平探讨石菖蒲治疗神经退行性疾病的机制。

1 材料与方法

1.1 石菖蒲中药小分子数据库的建立

通过中药系统药理学数据库和分析平台 <http://ibts.hkbu.edu.hk/LSP/tcmsp.php> (traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSp)^[9] 将所有的石菖蒲中药小分子的数据进行收集和下载,石菖蒲共有 105 个化学小分子成分被收集,通过对这些药物分子的吸收、分布、代谢、排泄和毒性(ADME/T)预测和评价^[10]获得石菖蒲潜在药效成分和成分群,最终共有 20 个活性成分被收集。

1.2 口服生物利用度(oral bioavailability,OB)筛选

口服生物利用度是药物 ADME/T 特性中重要的药代动力学参数之一,它表示一个口服用药剂量能够产生药效的百分数,OB 对于决定中药中的化学成分是否具有药效活性是必不可少的。本文利用 OBioavail 1.1^[11],一个基于 805 种结构不同的药物和药物类分子和综合的新陈代谢信息的工具来预测 OB,以 $OB \geq 30\%$ 建立阈值评估候选化合物,并且考虑使用最小数量的化合物尽可能多的获取信息。

1.3 类药性(drug-likeness,DL)评价

对化合物的 DL 进行准确评价有助于筛选出优秀化合物,提高药物候选物的命中率,因此本研究对石菖蒲分子建立了 OL 评价模型,使用了 Tanimoto 参数^[12]:

$$T(X,Y)=\frac{x \cdot y}{|x|^2 + |y|^2 - x \cdot y}$$

公式中 x 是基于 DRAGON 软件(http://www.talet.mi.it/products/DRAGON_description.htm)计算的石菖

蒲分子描述符; y 是 DrugBank 数据库(<http://www.drugbank.ca/>)中所有药物的平均描述符。Tanimoto 参数大于 0.18 的化合物被认为具有较高的 DL,但根据近期研究经验^[8-9]并考虑到尽可能多地筛选到有效信息,本文将 DL 的 Tanimoto 参数确定为 ≥ 0.10 。

1.4 血脑屏障渗透性(blood-brain barrier,BBB)预测

血脑屏障渗透性被认为是药物发现和开发中最重要的动力学特性之一,潜在的药物在血液和大脑直接的分布,取决于化合物穿透血脑屏障的能力,一个作用于大脑特定部位的候选物必须有效地穿透血脑屏障才能到达大脑中的靶标。研究石菖蒲对神经系统疾病的作用机制 BBB 可作为筛选药物信息的重要指标。本文利用李兰婷等^[13]开发的基于 190 个结构各异的不同家族化合物数据的内部 BBB 预测模型,以 $BBB \geq -0.30$ (认为该分子具有一定的渗透性)为阈值进行筛选。

1.5 药物打靶模型

药物靶点识别对阐明中药生物学基础极为关键。因此预测药物靶点,我们依靠一个基于随机森林(random forest,RF)和支持向量机(support vector machine,SVM)方法开发的系统化的方法,有效地整合了药物靶向和开发的化学、基因组学和药理学信息^[14]。本研究中 152 个药物靶点从 DrugBank 数据库中获得。候选目标是基于每个分子相互作用的概率在 RF 模型中 >0.6 在 SVM 模型中 >0.7 。随后,将挖掘到的药物靶点使用 PharGKB^[15](<https://www.pharmgkb.org/>)、KEGG^[16](<http://www.genome.jp/kegg/>)、TTD^[17](<http://bidd.nus.edu.sg/group/cjttd/>)网站挖掘相关的疾病信息,同时通过公开发表的论文进行文献挖掘。

1.6 药物-靶点-疾病网络和网络分析

使用 CytoScape_v3.4.0^[18]构建药物-靶点-疾病网络可以协助识别每个化合物的蛋白靶点,理解药物治疗疾病的机制^[19]。这个网络由节点(node)和边(edge)组成,节点代表分子(化合物、蛋白质和疾病),而边表明分子间相互作用(化合物和靶点或靶点和疾病的交互),即节点之间的联系。因此,通过化合物与靶点和靶点与疾病的复杂关系,可以可视化化合物对疾病的作用关系。通过以下过程进行网络建设:首先,构建“化合物-靶点网络”(C-T 网络),连接候选化合物与他们所有的靶点;其次,“潜在化合物-靶点-疾病网络”(C-T-D 网络)建立,连接潜在的化合物,预测靶点和相关疾病;再者,基于之前的

发现,我们创建了一个化合物与神经退行性疾病的网络来解释石菖蒲治疗神经退行性疾病的机制。

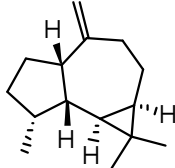
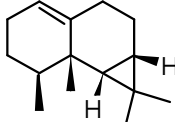
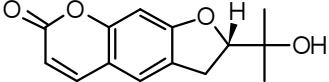
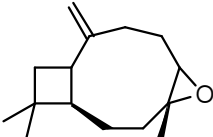
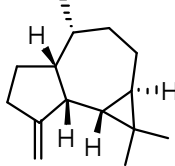
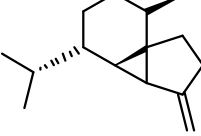
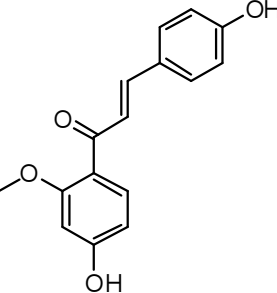
2 结果

2.1 石菖蒲 OB、DL 及 BBB 预测分析

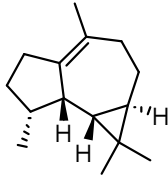
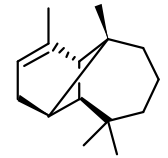
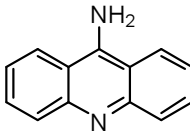
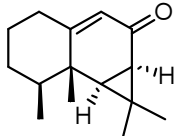
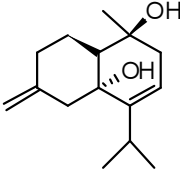
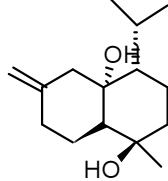
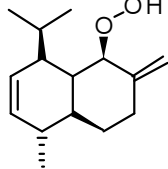
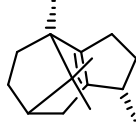
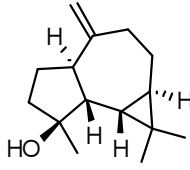
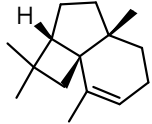
通过口服生物利用度、类药性及血脑屏障渗透性预测分析发现:在石菖蒲中,有 20 种化合物(占有 105 种化合物的 23%) 具有良好的口服生物利用度($OB \geq 30\%$)、类药性($DL \geq 0.10$)和血脑屏障渗透

性($BBB \geq -0.30$)。其中三萜类化合物表现为较好的 OB 和 BBB,例如 spathulenol (81.61%, 1.55)、(-)- α -cedrene (55.56%, 2.16)、Calamendiol (61.13%, 0.67); 苯丙素类化合物表现为较好的 DL, 例如(1R, 3aS, 4R, 6aS)-1,4-bis(3,4-dimethoxyphenyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydrofuro[4,3-c]furan (DL=0.62)、Marmesin (DL=0.18)、2'-O-Methylisiquiritigenin (DL=0.17)。所有石菖蒲筛选的活性化合物的化学信息和网络参数见表 1。

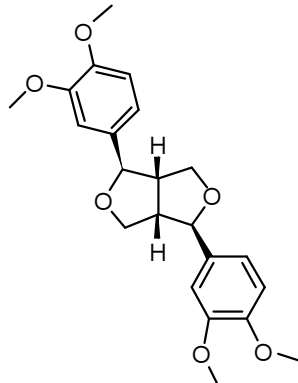
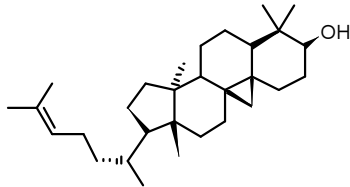
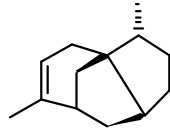
表 1 20 个候选化合物的化学信息和网络参数

分子编号	化合物名称	OB	BBB	DL	Degree*	化合物结构
1	(-)-Alloaromadendrene	54.04	2.07	0.1	17	
2	calarene	52.16	2.04	0.11	1	
3	marmesin	50.28	0.07	0.18	20	
4	(-)-caryophyllene oxide	32.67	1.76	0.13	10	
5	beta-gurjunene	51.36	2.07	0.1	6	
6	beta-cubebene	32.81	2.02	0.11	6	
7	2'-O-Methylisiquiritigenin	75.86	-0.16	0.17	23	

续表 1

分子 编号	化合物名称	OB	BBB	DL	Degree*	化合物结构
8	(+)-ledene	51.84	2.16	0.1	3	
9	(+)-alpha-longipinene	57.47	2.05	0.12	5	
10	aminacrin	35	0.33	0.12	6	
11	aristolone	45.31	1.54	0.13	8	
12	calamendiol	61.13	0.67	0.11	9	
13	isocalamendiol	57.63	0.74	0.11	5	
14	murolan-3, 9(11)-diene-10- peroxy	36.72	1.04	0.11	5	
15	patchoulene	49.06	2.17	0.11	5	
16	spathulenol	81.61	1.55	0.12	3	
17	alpha-panasinsene	56.77	2.11	0.12	2	

续表 1

分子编号	化合物名称	OB	BBB	DL	Degree*	化合物结构
18	(1R, 3aS, 4R, 6aS)-1, 4-bis(3, 4-dimethoxyphenyl)-1, 3, 3a, 4, 6, 6a-hexahydrofuro[4, 3-c]furan	52.35	0.05	0.62	9	
19	cycloartenol	38.69	1.33	0.78	1	
20	(-)-alpha-cedrene	55.56	2.16	0.1	9	

注 *Degree: 代表药物分子拥有的靶点数, 为说明节点的重要性以及节点如何影响两个节点之间的信息交流, 采用的拓扑参数。

2.2 药物-靶点相互作用网络药理学分析

通过 Cytoscape 可视化软件构建药物-靶点相互作用网络图能为理解药物和潜在靶点相互作用机制提供重要信息。根据候选的石菖蒲 20 个候选化合物及其潜在靶点构建药物-靶点相互作用网络图(如图 1), 该网络包含 75 个节点(20 个化合物和 55 个潜在靶点)和 153 条边, 其中绿色节点代表化合物, 红色节点代表靶点, 边代表相互作用关系。网络集中化(centroid)和异质性(heterogeneity)参数分别是 0.263 和 1.127, 说明网络中某些阶段比其他节点更加集中, 即药物-靶点相互作用网络偏向某些化合物和蛋白质。55 个靶点中有 33 个靶点至少与 2 个化合物连接, 大多数化合物都有不少于 2 个以上的作用靶点, 这些充分说明了中药的多成分、作用多靶点特征。表 1 中列出了候选化合物的 Degree, 观察节点 Degree 可以发现高度连接的分子在石菖蒲作用机制中起到关键作用, 例如 7 号分子(2'-O-methylisoliquiritin)拥有最多的 23 个靶点, 其次是 3 号分子(marmesin)和 1 号分子((-)-alloaromadendrene)分别拥有 20 个靶点和 17 个靶点, 同时处于网络枢纽位置的蛋白质靶点为 CHRM1 (muscarinic acetylcholine receptor M1)、CHRM2 (muscarinic acetylcholine receptor M2) 和 GABRA1 (gamma-aminobutyric acid receptor subunit alpha-1), 他们具有最多的相互作用

用配体数, 分别为 14、13 和 11 个。这些重要的靶点与中枢胆碱能神经功能有重要联系, 与文献报道的石菖蒲及其有效成分能防治神经退行性疾病一致^[20]。

2.3 药物-靶点-疾病网络药理学分析

基于网络的药物-靶点关系来系统地理解疾病和药物的效应, 可以针对不同的疾病对现有药物与已知靶点进行联合治疗^[21]。将药物-靶点相互作用网络映射到人类疾病中, 来探寻中药潜在的治疗作用, 基于化合物作用于不同疾病相关蛋白可能治愈多种疾病的原理, 构建药物-靶点-疾病网络(如图 2)。研究结果显示在神经系统疾病中有 23 个潜在靶点与石菖蒲的药理作用有重要关系。石菖蒲常被用于治疗抑郁、癫痫等精神类疾病^[22], 但现代临床研究发现石菖蒲更多被用于治疗神经退行性疾病^[5-6, 23]。

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD), 是一种以记忆障碍、执行功能障碍以及人格和行为改变等为特征的进行性发展的神经系统退行性疾病。当前的治疗靶点是以抑制 A β 蛋白异常沉淀和调节中枢神经递质代谢为主。在 23 个与神经系统疾病相关的蛋白质靶点中, 与 AD 有关的靶点有 AchE(acetylcholinesterase)、CHRM1(muscarinic acetylcholine receptor M1)、CHRM2(muscarinic acetylcholine receptor M2)、CHRNA7 (neuronal acetylcholine receptor

酰胆碱酯酶(AchE)是重要的神经递质,研究表明^[24],AD患者大脑中乙酰胆碱能水平不足,具体表现为AchE活性显著增高。CHRM1和CHRM2为毒蕈碱型乙酰胆碱受体,乙酰胆碱通过与二者结合,保护AD病人胆碱能神经元的损失^[25]。GSK3B是一种多功能的丝氨酸/苏氨酸激酶,APP的分解产物能够增强GSK3B的活性,提高Tau蛋白磷酸化水平,Tau蛋白过度磷酸化导致A β 蛋白沉积^[26],赵丽慧等^[27]报道远志石菖蒲合剂治疗老年性痴呆大鼠可能与其抑制Tau蛋白的表达有关。金虹等^[28]对石菖蒲根和叶进行了体外抑酶活性成分筛选及活性部位酶抑制测定,实验表明石菖蒲中挥发油和细辛醚有较强抑制AchE活性,石菖蒲可能通过提高乙酰胆碱神经递质水平改善老年痴呆症状。邓敏贞等^[29]利用石菖蒲挥发油联合人参总皂苷能增强AD模型小鼠海马AChE和乙酰胆碱转移酶(ChAT)的活性,减少A β 1-42含量,改善脑组织形态。这些证据表明石菖蒲通过抑制A β 蛋白异常沉淀和调节神经中枢胆碱能水平达到治疗AD的目的。

焦虑症(anxiety disorders)是以焦虑情绪体验为主要特征的神经精神类疾病,图2网络分析结果表明,肾上腺素受体(ADRB1、ADRB2)和 γ -氨基丁酸受体(GABRA1、GABRA2、GABRA3)及5-羟色胺A2受体(5-hydroxytryptamine 2A receptor,5-HTR2A)在石菖蒲治疗焦虑症中发挥主要作用, γ -氨基丁酸(GABA)是中枢神经系统中重要的抑制性神经递质,可介导大约30%~40%神经元的传导功能,主要通过与其特异性受体相互作用发挥重要的生理活性。5-羟色胺受体和去甲肾上腺素能受体在焦虑症发病机制中研究较多,并且选择性5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂等新型药物已作为治疗焦虑症的一线药物。据报道^[30],石菖蒲挥发油和水煎液表现出地西洋类似的抗焦虑作用与提高中枢GABA含量,降低Glu和5-羟色胺含量有关。

抑郁症(depression)是以显著而持久的心境低落为主要临床特征的精神类疾病。通过网络药理学分析,石菖蒲治疗抑郁症与ADRB2(beta-2 adrenergic receptor)、5-HTR2A(5-hydroxytryptamine 2A receptor)、MAOB(amine oxidase B)、DAT(sodium-dependent dopamine transporter)这些靶点有密切关系。海马5-羟色胺系统对精神情绪的调节起重要作用^[31],抑郁症等多种精神疾病均出现海马5-羟色胺系统功能失调,具体表现在海马5-羟色胺水平降低,5-羟色胺1A受体功能下降。目前治疗抑郁症的药物5-羟色胺重吸收抑制剂,其作用机制主要是提高海马5-羟色胺水平。MAOB基因则催化PEA的降解,苯基乙胺(Phenylethylamine, PEA)是

一种与情绪调节有关的微量的神经递质,通过检测MAOB缺乏而对外界环境引起的情绪反映的影响,发现MAOB的缺乏可能会引起行为的去抑制,并且可以通过局部PEA水平的升高来降低抑郁情绪的发生^[29]。多巴胺转运蛋白(DAT)提供多巴胺刺激终止受体的再摄取机理。DAT利用钠和氯的电化学梯度能量将多巴胺从细胞外运回神经元内,重度抑郁症(major depressive disorder,MDD)与较高的DAT密度相关,MDD患者DAT表达特点异常可能发挥关键作用^[32]。研究表明,石菖蒲不同极性部位对抑郁模型小鼠脑组织中5-羟色胺含量,部分纠正抑郁小鼠内分泌失常,具有明显抗抑郁效应^[33]。

此外,石菖蒲对帕金森综合征也有明显作用。本文采用的计算机网络药理学分析显示,石菖蒲治疗帕金森综合征与AchE、CYP450(cytochrome P450 1A2)、DRD1(dopamine D1 receptor)、MAOB和DAT这些靶点有密切关系。

3 讨论

中药是多组分、多靶点及其组分间协同作用的复杂体系。中药的成分复杂,系统庞大,从混合物体系上开展研究其对机体的作用难度极大,同时成分不明导致作用机制难以把握,中药的深入研究呈现巨大困难,而通过运用网络药理学方法则为复杂的中药系统研究提供新的思路和视角。采用该方法研究中药活性成分,挖掘药效成分的潜在靶点,探讨活性成分与疾病的关系,从而建立基于系统水平的中药药效学和中医药基础理论。中药系统药理学通过计算机网络药理学方法建立中药模型内多个元素(如药物活性分子、蛋白靶标、组织、器官等)间的相互作用,借以阐明和预测中药疗效和毒性^[21],实现评价靶标筛选和测试验证治疗思路的临床前和临床研究的系统理论和方法。

通过网络药理学方法构建石菖蒲活性成分的可视化药物-靶标-疾病网络,我们发现该中药化学成分和作用靶点与AD、抑郁症和帕金森综合征等神经系统疾病之间存在一定的联系,如AchE靶点为石菖蒲治疗AD和帕金森综合征的共同靶点,多巴胺受体、5-羟色胺受体、ADRB2受体等多个靶点是石菖蒲治疗焦虑症和抑郁症的共同靶点,说明中药石菖蒲在治疗神经退行性疾病中具有多靶点协同作用机制,提示探寻临床多靶点联合防治神经系统疾病的治疗方案具有一定的可行性。根据前期的文献数据挖掘,临床使用石菖蒲防治神经退行性疾病涉及AD、焦虑和抑郁症等的情况,符合中医的异病同治原则,同时也符合西医目前所探讨的“共病”思路。针对此情况,试图通过应用临床使用频率高的防治

神经退行性疾病的药物,进一步探讨“共病”的客观靶点和中医异病同治的依据。

随着中国人口老龄化日趋明显,神经退行性疾病患病率明显升高。中医在治疗神经系统疾病方面有较好的疗效,石菖蒲在中医临床中是常用的治疗神经系统疾病的单味中药,本文运用网络药理学方法研究石菖蒲中的化学成分与相关靶标的相互作用,探索其在治疗神经系统疾病的可能分子机制,能初步揭示中药分子的复杂作用机理,探索治疗疾病的可能靶标。药物-靶标-疾病网络的构建和分析将中药复杂作用机制通过可视化的网络进行展现,通过计算机方法的预测,既可以避开中药化学成分难以分离获得的壁垒,而且为进一步的深入研究提供了思路 and 假设。同时,根据公共数据库和文献数据,构建药物作用或者相关疾病网络,建立分析和预测模型,还可以发现疾病新靶标,为新药开发提供依据、降低风险。

参考文献:

- [1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典[S].一部.北京:中国医药科技出版社.2015:91-92.
- [2] 何小星,李昌煜.石菖蒲对中枢神经系统作用的研究进展[J].中华中医药学刊,2008,26(4):796-798.
- [3] 胡增峣,黄晏,刘港,等.中药复方治疗老年痴呆的用药规律分析[J].中药药理与临床,2012(5):252-256.
- [4] 方永奇,匡忠生,谢宇辉,等.石菖蒲对缺血再灌注脑损伤大鼠神经细胞凋亡的影响[J].现代中西医结合杂志,2002,11(17):1647-1649.
- [5] 匡忠生,江湧,李志强,等.石菖蒲提取成分对大鼠脑皮质 NMDA/M 受体与其配体结合的影响[J].中药新药与临床药理,2010,21(4):354-357.
- [6] 陈骐,张宇燕,杨洁红,等.远志、石菖蒲配伍抗阿尔茨海默病模型大鼠脑自由基损伤的实验研究[J].世界中西医结合杂志,2010,5(7):579-581.
- [7] Berger SI, Iyengar R. Network analyses in systems pharmacology [J]. Bioinformatics, 2009, 25(19): 2466-2472.
- [8] Huang C, Zheng C, Li Y, et al. Systems pharmacology in drug discovery and therapeutic insight for herbal medicines [J]. Briefings in Bioinformatics, 2014, 15(5): 710-733.
- [9] Ru J, Li P, Wang J, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. J Cheminform, 2014(6): 13.
- [10] 杨凌,刘洪涛,马红,等.系统生物学在中药 ADME 性质研究中的应用[J].世界科学技术-中医药现代化,2007,9(1):98-104.
- [11] Xu X, Zhang W, Huang C, et al. A novel chemometric method for the prediction of human oral bioavailability [J]. International journal of molecular sciences, 2012, 13(6): 6964-6982.
- [12] Tang F, Tang Q, Tian Y, et al. Network pharmacology-based prediction of the active ingredients and potential targets of Mahuang Fuzi Xixin decoction for application to allergic rhinitis[J]. J Ethnopharmacol, 2015, 176: 402-412.
- [13] 李兰婷,李燕,王永华,等.基于分子参数的血脑屏障通透性预测模型[J].中国药物化学杂志,2007,17(4):221-228.
- [14] Yu H, Chen J, Xu X, et al. A systematic prediction of multiple drug-target interactions from chemical, genomic, and pharmacological data[J]. PLoS One, 2012, 7(5): e37608.
- [15] Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, et al. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine[J]. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2012, 92(4): 414-417.
- [16] Du J, Yuan Z, Ma Z, et al. KEGG-PATH: Kyoto encyclopedia of genes and genomes-based pathway analysis using a path analysis mode[J]. Mol Biosyst, 2014,10(9):2441-2447.
- [17] Zhu F, Shi Z, Qin C, et al. Therapeutic target database update 2012: a resource for facilitating target-oriented drug discovery [J]. Nucleic Acids Res, 2012, 40: D1128-D1136.
- [18] Shannon P, Markiel A, Ozier O, et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks[J]. Genome Research, 2003, 13(11): 2498-2504.
- [19] 张文娟,王永华.系统药理学原理、方法及在中医药中的应用[J].世界中医药,2015(2):280-286.
- [20] 卢成淑,冯宁,南国,等.石菖蒲及其活性成分防治阿尔茨海默病的研究进展[J].中草药,2016,47(7):1236-1242.
- [21] 王永华,杨凌.基于系统药理学的现代中药研究体系[J].世界中医药,2013,8(7):801-808.
- [22] 唐洪梅,招荣鑑,邓玉群.石菖蒲挥发油和水溶性成分对癫痫小鼠脑组织 SOD、LPO、NO 的影响[J].中国药师,2005,8(12):983-985.
- [23] 陈小莉.远志石菖蒲合剂对 AD 大鼠行为学及 Tau、A β 的影响[D].贵阳:贵阳中医学院,2007.
- [24] Andrea K. Effect of Estradiol on Neurotrophin Receptors in Basal Forebrain Cholinergic Neurons: Relevance for Alzheimer's Disease [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2016, 17(12): 2122; doi:10.3390/ijms17122122.
- [25] Talita H, Ferreira V. Alzheimer's Disease: Targeting the Cholinergic System[J]. Current Neuropharmacology, 2016, 14(1): 101-115.
- [26] Stefano P, Concetta C, Luigi D, et al. Role of neurodevelopment involved genes in psychiatric comorbidities and modulation of inflammatory processes in Alzheimer's disease [J]. J Neurol Sci, 2016, 370: 162-166.
- [27] 赵丽慧.石菖蒲远志对老年性痴呆大鼠行为学及 Tau、A β 的影响[D].贵阳:贵阳中医学院,2008.
- [28] 金虹,徐国波,黄毅.石菖蒲抑酶活性的实验研究[J].时珍国医国药,2009,20(9):2241-2242.
- [29] 邓敏贞,黄丽平,方永奇.石菖蒲挥发油联合人参总皂苷对 D-半乳糖联合氯化铝致阿尔茨海默病模型小鼠学习记忆能力及脑组织细胞凋亡的影响[J].中药材,2015,38(5):1018-1023 校.
- [30] 冯波,靖慧军,郭敏娟,等.石菖蒲挥发油和水煎液的抗焦虑作用[J].中国实验方剂学杂志,2014,(9):207-210.
- [31] Licata F, Li VG, Maugeri G, et al. Excitatory and inhibitory effects of 5-hydroxytryptamine on the firing rate of medial vestibular nucleus neurons in the rat [J]. Neurosci Lett, 1993, 154(1/2): 195-198.
- [32] Lee LT, Tsai HC, Chi MH, et al. Lower availability of striatal dopamine transporter in generalized anxiety disorder: a preliminary two-ligand SPECT study [J]. Int Clin Psychopharmacol, 2015, 30(3): 175-178.
- [33] 周天,李辉,涂中一,等.石菖蒲不同极性部位对抑郁模型小鼠抗抑郁效应及其机制[J].医药导报,2016(4):327-330.

(本文编辑 苏维)