基于网络药理学和分子对接技术分析导痰汤异病同治血管性痴呆和代谢综合征的作用机制

刘莹[1]，麦哲芬[2]，李欣[2]，韩霞[2]

1. 广州中医药大学深圳医院（福田）/广州中医药大学第六临床医学院，广东 深圳 518000
2. 广州中医药大学，广东 广州 510006

［摘要］**目的：**运用网络药理学和分子对接技术分析导痰汤异病同治血管性痴呆（VD）和代谢综合征（MS）的潜在作用机制。**方法：**通过TCMSP数据库筛选导痰汤的活性成分及其作用靶点；通过GeneCards、OMIM、TTD和DrugBank数据库获取VD和MS的相关靶点；应用Cytoscape3.9.1软件构建“中药-成分-靶点”网络，绘制“中药-成分-靶点-通路-疾病”复合关联网络；基于STRING平台构建蛋白质相互作用（PPI）网络，使用CytoNCA筛选核心成分及靶点；Metascape在线分析平台对交集靶点进行基因本体（GO）功能和京都基因与基因组百科全书（KEGG）通路富集分析；通过AutoDockTools 1.5.6对核心成分及靶点进行分子对接。**结果：**获得导痰汤活性成分66种，对应靶点763个，获得VD相关靶点2 613个，MS相关靶点2 415个，药物与疾病共同靶点165个。获得黄芩素、芹菜素、普兰金素、枸橘苷、卡维丁等核心活性成分。获得甘油醛-3-磷酸脱氢酶（GAPDH）、丝氨酸/苏氨酸激酶亚型1（AKT1）、肿瘤蛋白p53（TP53）、白细胞介素-6（IL-6）、肿瘤坏死因子（TNF）和雌激素受体1（ESR1）等核心靶点。KEGG通路富集分析主要涉及磷脂酰肌醇（PI3K）/蛋白激酶B（AKT）、糖尿病并发症中的晚期糖基化终末产物及其受体（AGE-RAGE）、胰岛素样生长因子受体等信号通路。核心活性成分与核心靶点的分子对接结合能均＜-5 kcal/mol。**结论：**导痰汤通过多种药物成分，调节多条信号通路，关联多个关键靶点，发挥对VD和MS的异病同治作用。

［关键词］血管性痴呆；代谢综合征；导痰汤；异病同治；网络药理学；分子对接；作用机制
［中图分类号］R285 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2026）13-0014-13
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2026.13.003

Analysis of Mechanism of Daotan Decoction in Treating Different Diseases with the Same Method for Vascular Dementia and Metabolic Syndrome Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology

LIU Ying[1], *MAI Zhefen*[2], *LI Xin*[2], *HAN Xia*[2]

1. Shenzhen Hospital (Futian) of Guangzhou University of Chinese Medicine/The Sixth Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen Guangdong 518000, China; 2. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong 510006, China

Abstract: Objective: To analyze the potential mechanism of Daotan Decoction in treating different diseases with the same method for vascular dementia (VD) and metabolic syndrome (MS) using network pharmacology and molecular docking technology. **Methods:** The active components and corresponding targets of Daotan Decoction were screened using the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) database.

［收稿日期］2025-09-22
［修回日期］2026-06-19
［基金项目］广东省中医药局科研项目（20251324）；深圳市科技创新委员会基础研究项目（JCYJ20230807120506014）；深圳市福田区卫生健康局一般项目（FTWS2023024）；深圳市中医药学会资助项目（2024020）
［作者简介］刘莹（2000-），女，在读硕士研究生。
［通信作者］韩霞（1979-），女，主任医师。

Disease targets related to VD and MS were obtained from The Human Gene Database (GeneCards), Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), Therapeutic Target Database (TTD), and DrugBank databases. The "Chinese herbal medicine-component-target" network was constructed using Cytoscape 3.9.1, and a composite "Chinese herbal medicine-component-target-pathway-disease" network was plotted. A protein-protein interaction (PPI) network was built based on the Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins (STRING) platform, and core components and targets were screened using CytoNCA. Gene Ontology (GO) function and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analyses of the intersecting targets were performed using the Metascape online platform. Molecular docking of core components and targets was conducted using AutoDockTools 1.5.6. **Results**: A total of 66 active components of Daotan Decoction were identified, which corresponding to 763 targets. Furthermore, 2 613 targets associated with VD and 2 415 targets associated with MS were retrieved, yielding 165 common Chinese herbal medicine-disease targets were identified. The main active components included baicalein, apigenin, prangenin, poncirin, and cavidine. Core targets included glyceral dehyde 3 phosphate dehydrogenase (GAPDH), AKT serine/threonine kinase 1 (AKT1), tumor protein p53 (TP53), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF), and estrogen receptor 1 (ESR1). KEGG pathway enrichment mainly involved phosphoinostitide 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (AKT) signaling pathway, the advanced glycation end product (AGE)-receptor for AGE (RAGE) signaling pathway in diabetic complications, and insulin-like growth factor receptor signaling pathway and others. The binding affinity of molecular docking between the main active components and core targets was all less than -5 kcal/mol. **Conclusion**: Daotan Decoction exerts therapeutic effects on VD and MS through multi-component, multi-pathway regulation, association with multiple key targets, and demonstrates treating different diseases with the same method.

Keywords: Vascular dementia; Metabolic syndrome; Daotan Decoction; Treating different diseases with the same method; Network pharmacology; Molecular docking; Mechanism of action

血管性痴呆(VD)是由血管性脑损伤引起的认知功能障碍综合征，其主要表现为记忆力减退、认知障碍和行为异常，约占所有痴呆症的20%～40%[1-2]。研究表明，我国60岁以上老年人中约有392万人患有VD，且发病率逐年上升[3]。VD预防依赖于心血管风险因素的早期控制，现有药物治疗仅能提供有限的症状改善，尚无药物可逆转已形成的认知障碍[4]。代谢综合征(MS)系指临床表现为腹型肥胖、血压异常升高及糖脂调控失常等多重危险因素协同作用的代谢紊乱状态。MS全球发病率高达25%，且近年来发展中国家的城市化区域患病率急剧上升[5-6]。MS患者远期心血管事件发生率显著高于普通人群[7]。目前，MS的发病机制尚不明确[8]，其西医治疗需长期联合使用多种单靶点药物，导致患者依从性降低及不良反应风险增加[9]。英国前瞻性队列分析发现MS与痴呆发病风险显著相关，其中高血糖、高血压及高密度脂蛋白胆固醇降低等MS组分与痴呆风险升高显著相关[10]。我国学者在合并MS的缺血性脑卒中患者中发现，血管性认知障碍患病率显著高于非MS患者。老年缺血性脑卒中患者伴随的MS组分(如高血压、胰岛素抵抗、腹型肥胖)数量与认知功能障碍严重程度呈负相关[11]。MS核心环节胰岛素抵抗可通过破坏神经元葡萄糖摄取、损害突触可塑性，导致神经元能量代谢障碍、突触功能障碍及神经再生异常，共同驱动认知损伤。同时，胰岛素抵抗可

导致脑内β-淀粉样蛋白(Aβ)生成增加与清除障碍，从而加速Aβ沉积[12-13]。高血糖、高血脂可促进Aβ生成，激活神经炎症与tau病理，导致神经元凋亡和痴呆进展[14-15]。这些研究证据表明，MS与VD在病理机制上存在关联。

VD归属于中医健忘、中风后善忘、痴呆等范畴。其病机以脾肾虚衰、脑窍失养为本，痰浊瘀血阻络、蒙蔽清窍为标。MS归属于中医肥胖、脾瘅、肥满、消渴等范畴。先天禀赋不足是内因，劳逸失度、饮食失节等是外因，脾胃内伤、痰湿内生是MS的主要病机[16-17]。异病同治是中医辨证论治的核心体现，其本质在于针对不同疾病的共同病机施以统一治法。国医大师严世芸紧扣气虚血瘀核心病机，以补阳还五汤治疗脑梗死、慢性硬膜下血肿等6种不同疾病，获得显著疗效，彰显“证同治亦同”的辨证逻辑[18]。同理，VD与MS虽属不同系统疾病，皆有本虚标实的表现，都有痰浊内生的共同病机。临床实践也表明化痰法可有效改善VD患者的认知功能；荟萃分析显示化痰方干预可有效改善MS患者的代谢紊乱状态和相关临床症状，是中医异病同治理论指导下的成功实践[19-20]。

导痰汤出自宋代《传信适用方》，由半夏、天南星、枳实、橘红、赤茯苓组成，组方精炼，临床疗效确切，该方是治疗痰湿类病症的经典名方。因原方所用赤茯苓在当今药材市场已极少流通，临床及药理研究多改用白茯苓，二者同基原、主要化学成分基本一致，故本研究统一以“茯苓”表述。研究表明，导痰汤对VD、MS有良好的治疗效果，体现了该方异病同治的特点[21-22]。尽管临床疗效确切，但导痰汤基于分子机制的基础研究仍较为有限，其异病同治的科学内涵尚未完全阐明。本研究运用网络药理学和分子对接技术分析导痰汤异病同治VD及MS的潜在作用机制。

1 资料与方法

1.1 导痰汤化学成分筛选及药物靶点预测 在TCMSP平台中检索导痰汤中半夏、茯苓、橘红、天南星、枳实的化学成分，以口服生物利用度(OB)≥30%，且类药性(DL)≥0.18为筛选条件，筛选出有效成分。在获得符合条件的活性成分后，借助PubChem数据库(https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)对各成分的SMILES结构进行查询与确认。然后将获得的活性成分SMILES号输入Swiss Target Prediction(http://swisstargetprediction.ch/)数据库，物种设定为人类，预测各活性成分的潜在作用靶点。剔除预测概率为零的无效靶点，对重复靶点进行合并去重，最终构建导痰汤中药活性成分对应的靶点集合。

1.2 VD及MS相关疾病靶点筛选 通过多数据库联合检索策略获取疾病靶点，在GeneCards(https://www. genecards. org)、OMIM(http://www.omim.org)、TTD(http://bidd. nus.edu.sg/group/cjttd/)、DrugBank(https://go. drugbank.com/)疾病数据库中，以“Vascular Dementia”“Metabolic Syndrome”为关键词进行检索，对4个数据库获取的靶点进行数据清洗处理，最终成功获得VD及MS的潜在靶点数据。随后利用微生信云平台(http://www.bioinformatics.com.cn/)将导痰汤活性成分靶点与疾病靶点集合取交集得到交集靶点，并绘制韦恩图。

1.3 “中药-成分-靶点”网络图绘制 将导痰汤活性成分靶点整理成type、network文件，通过Cytoscape3.9.1软件可视化构建“药物-成分-靶点”交互网络，并利用CytoNCA插件工具进行网络拓扑参数解析，依据Degree值降序排列，筛选导痰汤中药核心活性成分。

1.4 蛋白互作(PPI)网络构建及核心靶点筛选 基于药物与疾病的共有靶点数据集，通过STRING在线平台(https://cn.string-db.org/)，构建PPI网络。参数设置如下：物种限定为“Homo sapiens”，置信度“highest confidence”为0.9，其他参数保持系统预设。在PPI网络中，节点的大小和颜色深浅代表了Degree值的大小，即节点在网络中的地位。为了筛选出核心基因，利用CytoNCA插件进行拓扑分析，计算各节点的特征向量中心性(EC)、基于局部平均连接度方法(LAC)、中介中心性(BC)和接近中心性(CC)等参数，并以各参数的中位数为标准进行筛选，最后按照Degree值对筛选出的核心基因进行排序，并进行hub基因网络构建。

1.5 基因本体(GO)功能及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析 将药物-疾病交集靶点数据集导入Metascape在线分析平台(https:// metascape. org/gp/index. html)进行功能富集分析。平台具体参数设置如下：标识符类型选择“OFFICIAL GENE SYMBOL”，列表类型定义为“Gene List”，物种范围限定为“Homo sapiens”。系统开始生物过程、细胞组分及分子功能的GO功能注释分析，同时开展KEGG信号通路富集解析。最终通过微生信平台实现结果的可视化呈现。

1.6 “中药-成分-靶点-通路-疾病”网络构建 依据统计学显著性(*P*值升序排列)筛选前10条KEGG信号通路，联合药物、活性成分、共同靶点构成网络节点体系。通过Cytoscape3.9.1软件进行网络可视化，绘制“中药-成分-靶点-通路-疾病”综合网络图。

1.7 分子对接验证 选取1.4中综合算法排名前5的核心靶点蛋白与1.3中度值排名前5的活性成分开展分子对接。自PubChem数据库获取小分子3D构象AutoDockTools的SDF格式，经Open Babel2.4.1软件转换为PDB格式并进行能量最小化，作为小分子配体。从PDB数据库(https://www. rcsb.org/)检索人源靶标晶体结构，使用AutoDockTools 1.5.6、PyMOL 2.6等软件对大分子实施去水、氢原子补全等处理。最后将预处理后的大分子与小分子配体进行对接，并对对接结果进行可视化分析，以评估活性成分与靶点的结合亲和力。

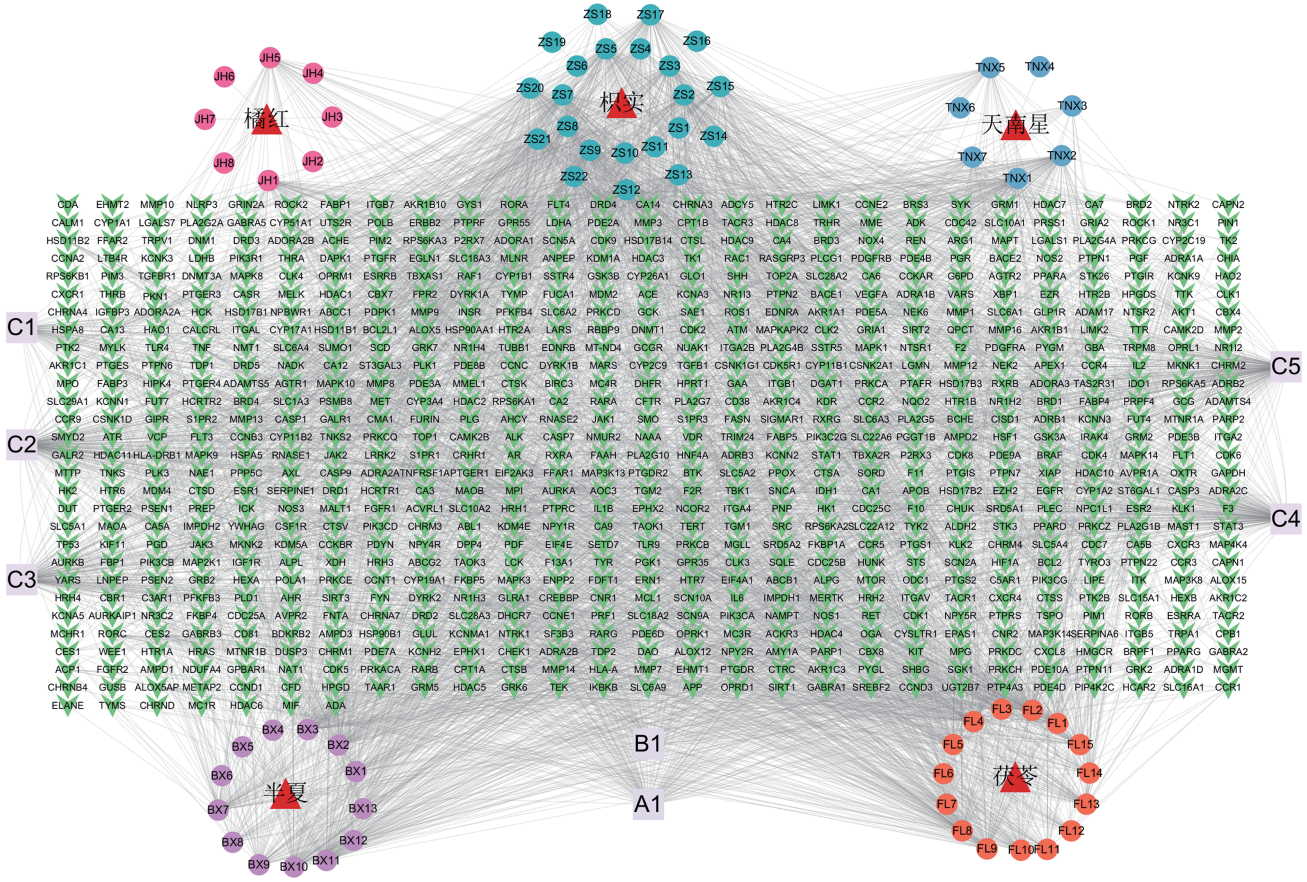
2 结果

2.1 导痰汤活性成分及作用靶点 获得导痰汤活性成分66种，包括半夏13种，茯苓15种，橘红8种，天南星7种，枳实22种。药物共有成分7种，其中β-谷甾醇为半夏、橘红与天南星的共同成分，豆甾醇为半夏与天南星的共同成分，橘红与枳实有枸橘苷、新橙皮苷、黄柏酮、柚皮素、香蜂草苷的共同成分。合并去重后共得到中药作用靶点763个。

2.2 “中药-活性成分-靶点”网络图 见图1。网络图包含840个节点、4 466条边。通过CytoNCA插件进行拓扑分析，将成分依据Degree值大小降序排序，得到Degree值排前5位的活性成分依次是黄芩素、芹菜素、普兰金素、枸橘苷、卡维丁等，见表1。

2.3 VD和MS疾病相关靶点及交集靶点 通过检索疾病相关靶点，获取2种疾病相关靶点信息，筛重整理，获得VD相关靶点2 613个，MS相关靶点2 415个。将导痰汤成分靶点和两种疾病靶点导入微生信平台绘制韦恩图，导痰汤与VD交集靶点共364个，导痰汤与MS交集靶点共210个，三者共同靶点为165个，见图2。

2.4 PPI网络及核心靶点 将2.3所得165个交集靶点提交至STRING在线平台，靶点之间相互关系共2 570条，利用Cytoscape 3.9.1将图片进行适当排列优化，见图3。以EC、LAC、



注：红色三角代表导痰汤方中各味中药；圆形代表中药活性成分（BX为半夏、FL为茯苓、JH为橘红、TNX为天南星、ZS为枳实）；紫色正方形代表2种及以上中药共同活性成分（A1代表半夏、橘红、天南星共有，B1代表半夏与天南星共有，C1-C5代表橘红与枳实共有）；绿色菱形代表中药靶点。

图1　导痰汤“中药-成分-靶点”网络图

表1　导痰汤度值排名前5位的活性成分相关信息表

成分名称	成分编号	OB(%)	DL	Degree值	来源
黄芩素	MOL002714	33.52	0.21	102	半夏
芹菜素	MOL013279	39.83	0.30	102	枳实
普兰金素	MOL013430	43.60	0.29	102	枳实
枸橘苷	MOL013435	63.62	0.35	102	枳实
卡维丁	MOL002670	35.64	0.81	102	半夏

BC和CC等参数的中位数为标准进行筛选，再按Degree值进行排序，结果显示前10名靶点的度值均≥83，且与第11名存在差值，筛选前10个核心靶点，并重新输入STRING数据库进行hub基因网络构建，见图4。

2.5　GO功能及KEGG通路富集分析结果　GO分析累计富集到1 054个条目，其中生物过程

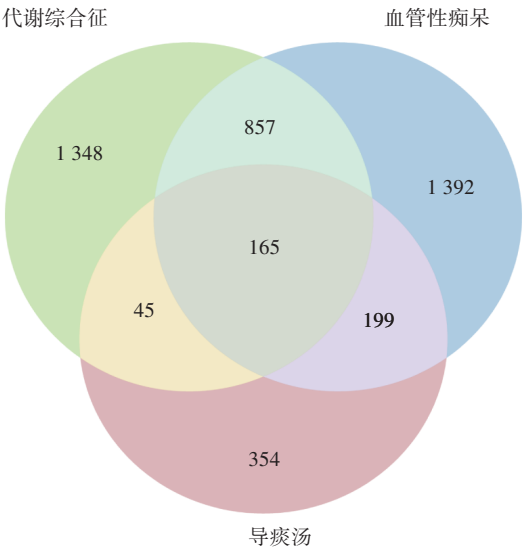


图2　导痰汤治疗血管性痴呆和代谢综合征的交集靶点韦恩图

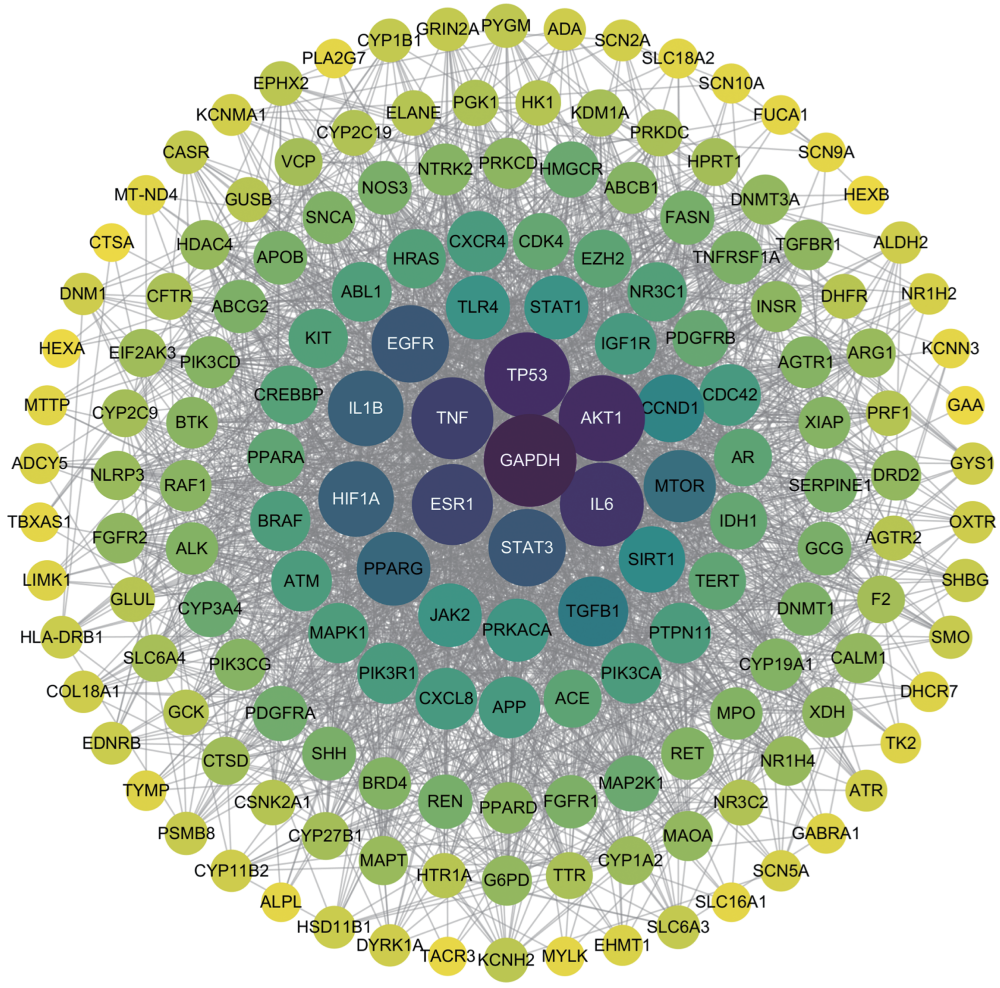


图3　导痰汤治疗血管性痴呆和代谢综合征的蛋白互作网络图

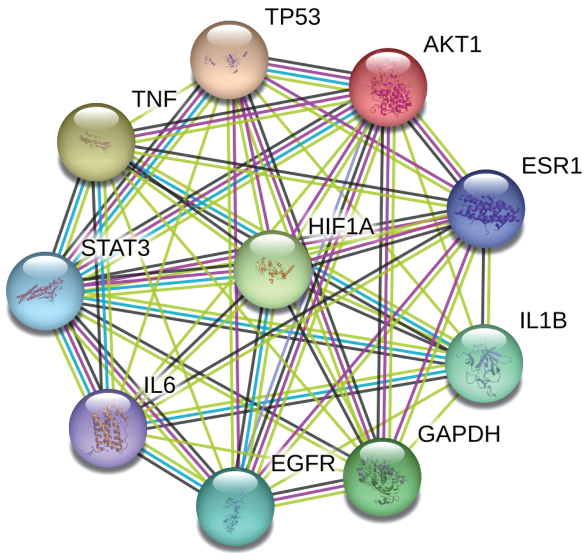


图4　导痰汤治疗血管性痴呆和代谢综合征的hub基因网络图

771个，主要涉及胰岛素样生长因子受体信号传导、基因表达正调控等生物学过程；细胞组分85个，主要集中于受体复合物、质膜及膜结构等细胞组分区域；分子功能198个，主要表现为同种蛋白结合、组蛋白 H2AX Y142 激酶活性、蛋白酪氨酸激酶活性等分子功能。将各项富集显著性前10位的条目导入微生信平台，以三合一柱状图形式展示，见图5。KEGG分析共富集到188条通路，主要涉及磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(AKT)信号通路、糖尿病并发症中的晚期糖基化终末产物-受体(AGE-RAGE)信号通路、胰岛素样生长因子受体信号通路等，将前20条信号通路以气泡图形式展示，见图6。

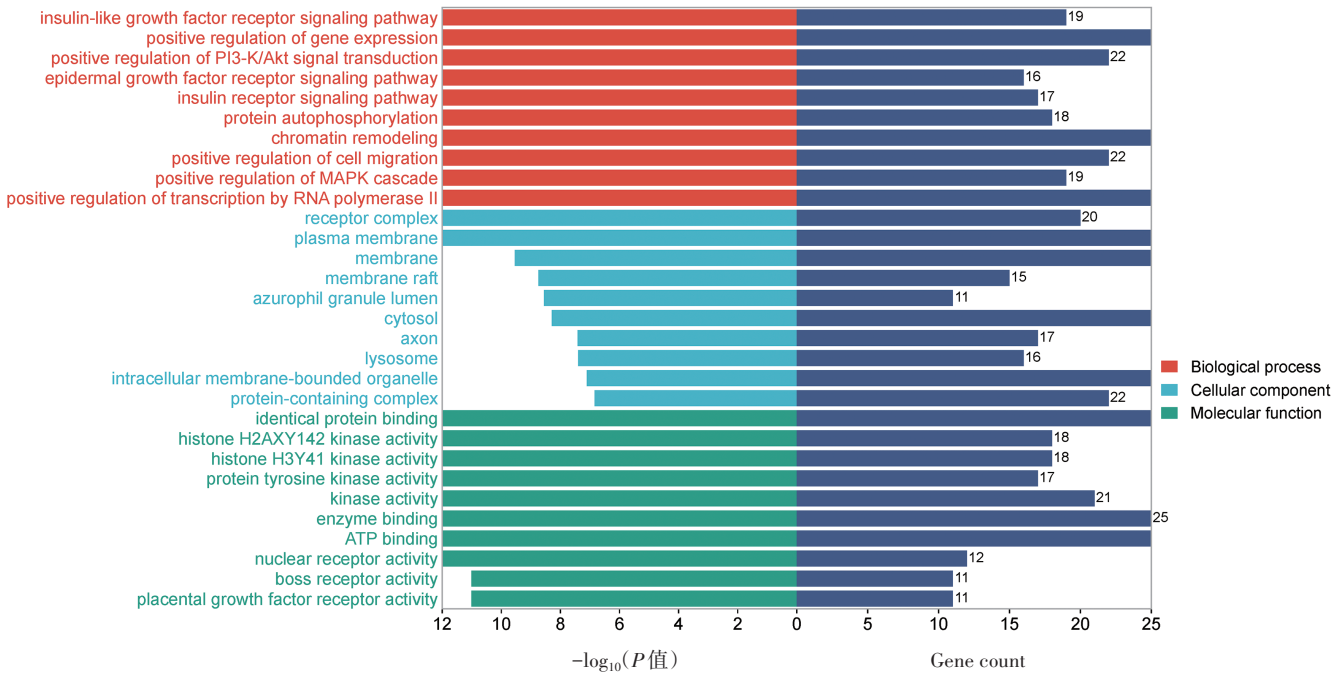


图5　导痰汤治疗血管性痴呆和代谢综合征的GO功能富集分析柱状图

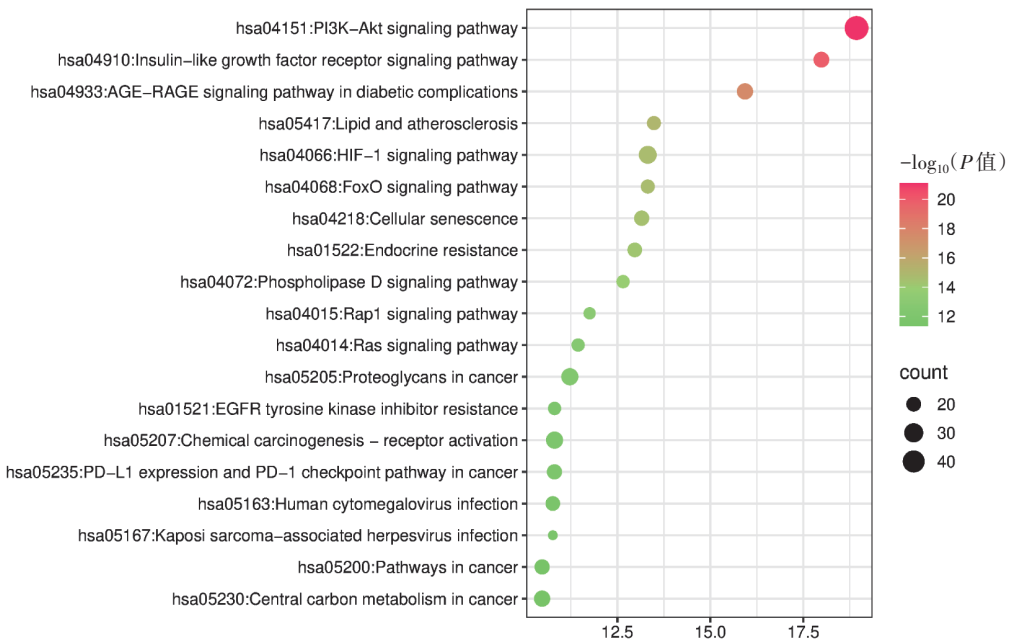
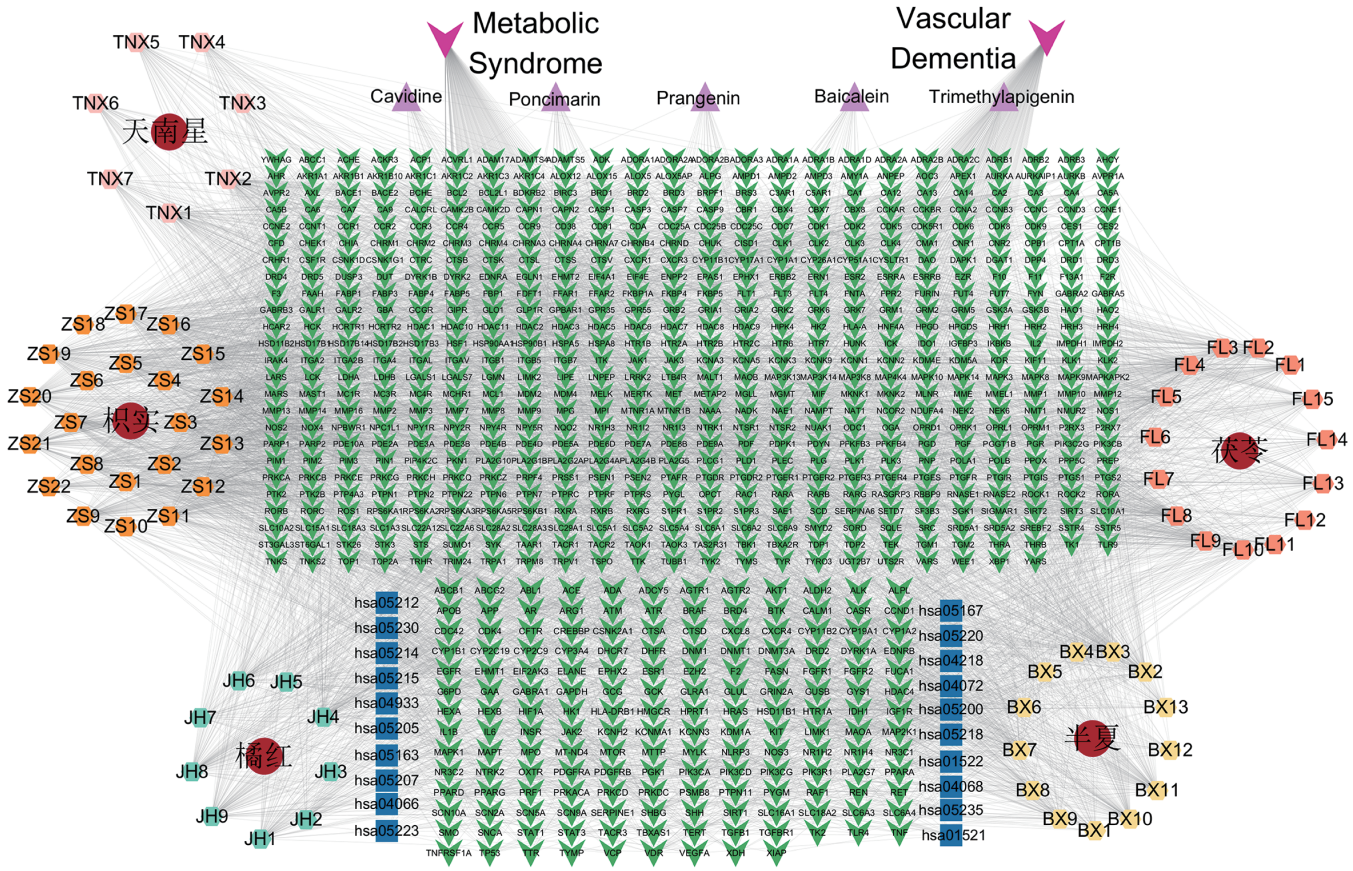


图6　导痰汤治疗血管性痴呆和代谢综合征的KEGG通路富集分析气泡图

2.6　“中药−成分−靶点−通路−疾病”网络　见图7。网络图由861个节点及5 347条边构成。涵盖了复方组成中药、黄芩素等活性成分、肿瘤坏死因子(TNF)、肿瘤蛋白p53、蛋白激酶B1(AKT1)等靶标及相关信号通路，直观反映了导痰汤各组分、成分、靶点与疾病间的紧密联系。

2.7　分子对接结果　甘油醛−3−磷酸脱氢酶(GAPDH)虽在前期网络分析中degree度值较高，但其作为糖酵解关键酶，广泛表达于各



注：粉色三角形代表导痰汤度值排名前5的活性成分；玫红色V形代表疾病；红色圆形代表导痰汤方中各味中药(BX为半夏、FL为茯苓、JH为橘红、TNX为天南星、ZS为枳实)；正六边形代表中药活性成分；蓝色正方形代表信号通路；绿色菱形代表靶标。

图7　导痰汤治疗血管性痴呆和代谢综合征的“中药-成分-靶点-通路-疾病”网络图

类细胞，属于管家基因，广泛的结合能力使得其与很多配体都能产生相互作用，非特异性结合倾向可能降低其作为靶标在分子对接中的可靠性[23-24]，故按原排名依次选取后续核心靶点。度值前5位主要活性成分与核心靶点AKT1、TP53、白细胞介素-6(IL-6)、TNF和雌激素受体1(ESR1)的分子对接结合能均＜-5 kcal/mol，结合活性较好，见图8。选取结合能最低的6组进行可视化，其对接构象见图9。

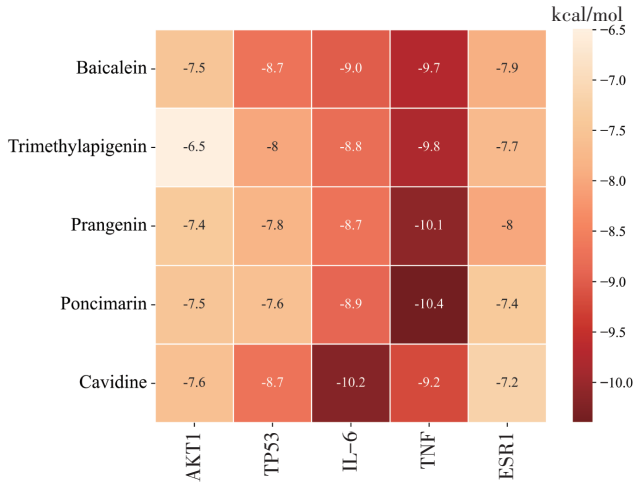
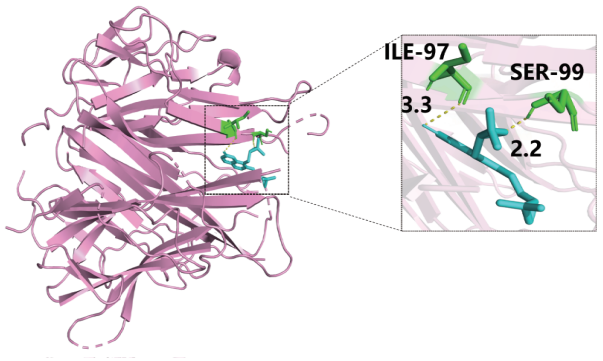


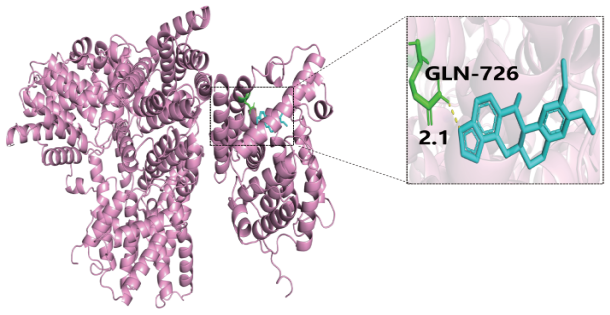
图8　导痰汤治疗血管性痴呆和代谢综合征的主要活性成分与核心靶点的分子对接结合能热图

3　讨论

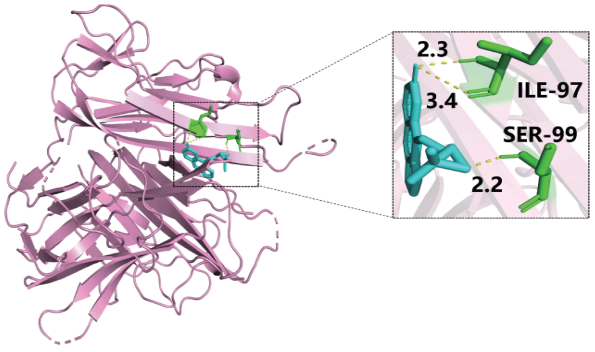
导痰汤首载于南宋《传信适用方》，为化痰浊的经典方剂。方由半夏、天南星、枳实、橘红、赤茯苓组成，后世医家治疗痰湿之病多在该方基础上化裁。方中半夏辛温燥烈，入脾、胃、肺经，善燥化脏腑湿痰；天南星苦辛温燥，入肺、肝、脾经，长于燥湿化痰、祛风



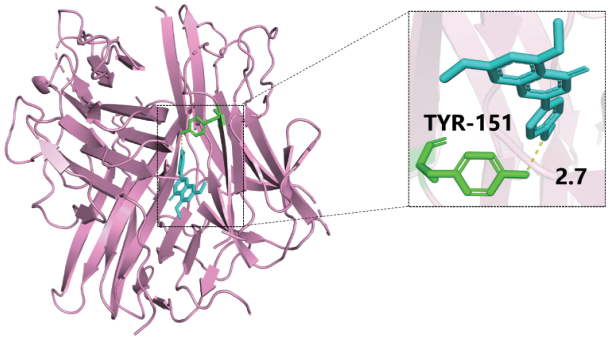
枸橘苷与TNF



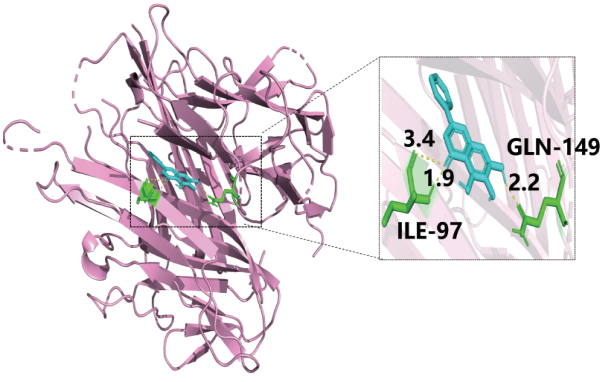
卡维丁与IL-6



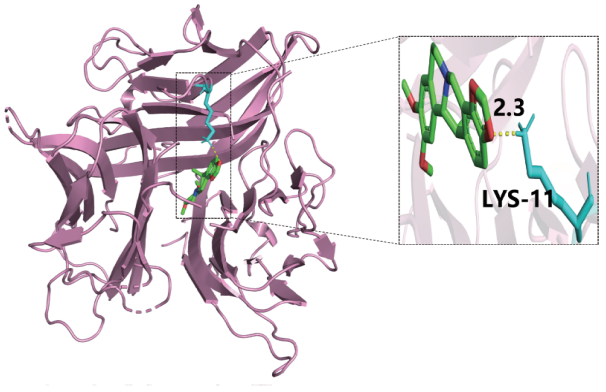
普兰金素与TNF



芹菜素与TNF



黄芩素与TNF



卡维丁与TNF

图9　导痰汤治疗血管性痴呆和代谢综合征的主要活性成分与核心靶点的部分分子对接构象

散结，尤善治顽痰风痰，二药相须为用，共奏涤痰之功。橘红辛温苦燥，理气行滞、燥湿化痰；枳实苦泄辛行，破滞气、散痰结，二者合用行气导滞之力增，助半夏、天南星宣畅肺脾之气以化痰，体现“治痰先治气，气顺痰自消”之理。赤茯苓甘淡渗湿，健脾利水，既绝生痰之源，又导痰湿从小便出，正合朱丹溪“燥湿渗湿则不生痰”之论。原方煎煮时加入生姜十片，一者解半夏、南星毒性，二者“宣散水气，和胃止呕”，三者借其辛散之性，助痰饮从表里分消，合“病痰饮者，当以温药和之”之意。全方气痰并治，标本兼顾，共奏燥湿祛痰、行气开郁之功。

中医认为VD属于健忘、中风后善忘、痴

呆等范畴，其病机以脾肾虚衰、脑窍失养为本虚，痰浊瘀血阻络、蒙蔽清窍为标实。清代名医陈士铎在《辨证录》中明言：“治呆无奇法，治痰即治呆。”凸显痰邪在VD发生发展过程中的重要作用。《丹溪心法》云：“痰之为物，随气升降，无处不到……入脑则眩。”痰浊循经上犯脑络，遮蔽神明，致“髓海混沌”，故患者见记忆力衰退、思维迟钝、语言謇涩等症状。痰性黏滞，易阻碍气机，致血行涩滞成瘀，痰瘀互结，闭塞脉道，脑络失养，神机失用；痰浊久积化火，灼伤脑络形成“浊毒”，上蒙清窍，进一步加重神机出入障碍[25]。脾肾虚损与痰浊生成互为因果，因虚致痰，因痰更虚，痰瘀相互转化，痰浊郁火酿毒[26]。中医虽无MS病名，但根据其临床表现，可归属于脾瘅、消渴、痰浊、肥胖等范畴。其病因以内之禀赋不足、外之饮食劳倦失度为主，脾胃内伤，痰浊内生为核心病机。脾为生痰之源，脾失运化，痰浊内生；痰浊困遏脾气，加重脾虚；痰浊壅滞中焦，阻碍脾胃升降，气机不畅，引发代谢异常[27-28]。MS患者的膏浊（痰湿、瘀血）阻滞脏腑，内生毒邪，胃肠积滞化热，痰瘀久聚，形成的浊毒环境与现代医学所述的慢性低度炎症病理过程一致，成为推动MS进展的内在驱动力[29-31]。

异病同治乃中医辨证论治精髓，VD与MS皆有本虚标实的特点，均以痰浊内生为核心病机。导痰汤有燥湿祛痰、行气开郁之效，其组方立意契合共同病机。临床研究证实，导痰汤治疗痰浊上扰型急性脑梗死患者，可提高临床总有效率并改善神经功能缺损，安全性良好[32]。

本研究通过网络药理学分析，筛选出黄芩素、芹菜素、普兰金素、枸橘苷及卡维丁为导痰汤治疗VD与MS的核心活性成分。黄芩素作为主要黄酮类成分，具有抗炎、抗氧化、神经保护等作用[33]。研究表明黄芩素可激活PI3K/AKT/雷帕霉素靶蛋白（mTOR）通路，显著抑制Aβ诱导的神经元凋亡，改善VD模型认知功能[34]。另外，其糖苷形式黄芩苷可激活PI3K/AKT信号通路，促进葡萄糖转运蛋白4（GLUT4）膜转位和葡萄糖摄取，有效缓解糖代谢紊乱，其效果与二甲双胍相当[35]。芹菜素具有较好的调节糖脂代谢、抗氧化、抗炎、保护神经元等作用[36-37]。芹菜素干预可通过抑制核因子-κB（NF-κB）通路及促炎因子表达减轻神经炎症，并协同恢复脑源性神经营养因子（BDNF）信号与组蛋白乙酰化，改善老年模型组认知功能[38]。研究表明，芹菜素激活PI3K/AKT通路可逆转高糖高脂应激诱导的血管内皮功能障碍[39]。另外，芹菜素还可经核因子E2相关因子2（Nrf2）抗氧化途径改善胰岛素抵抗与血脂紊乱，预防小鼠高果糖诱导的MS[40]。目前对普兰金素的研究较少，尚无直接研究证实其对VD或MS的改善作用。枸橘苷被证实可通过激活胰岛素受体底物-1（IRS-1）/PI3K/AKT信号通路促进葡萄糖摄取，并抑制晚期糖基化终末产物（AGEs）形成及蛋白质氧化，综合改善糖尿病及其并发症[41]。枸橘苷可激活过氧化物酶体增殖物激活受体α（PPARα）信号通路，下调脂肪合成相关基因表达，抑制NF-κB介导的炎症反应，下调TNF-α、IL-6表达，缓解脂质沉积、氧化应激及炎症损伤[42]。卡维丁是一种具有抗炎药理活性的天然生物碱，可通过抑制NF-κB信号通路的激活及促炎细胞因子TNF-α、IL-6的产生，在体内外实验中均表现出显著的抗炎效果[43]。

PPI网络显示导痰汤干预VD与MS的潜在关键靶点主要包括GAPDH、AKT1、TP53、IL-6、TNF和ESR1。GO和KEGG富集分析结

果进一步揭示了这些核心靶点显著集中于PI3K/AKT信号通路、AGE-RAGE信号通路、胰岛素样生长因子受体信号通路以及炎症、凋亡调控相关过程。AKT1作为PI3K/AKT信号通路的关键调节因子，参与调控细胞存活、增殖及代谢过程[44]。研究显示，Aβ可通过激活半胱天冬酶-3抑制AKT磷酸化，进而激活糖原合成酶激酶-3β（GSK-3β），导致突触可塑性受损及记忆功能缺陷；恢复AKT磷酸化水平可改善此病理过程[45]。在糖脂代谢调控方面，AKT通过磷酸化叉头盒转录因子O1（FOXO1）抑制肝糖异生；AKT磷酸化其底物160 kDa蛋白（AS160）可促进葡萄糖摄取[46]。TP53作为肿瘤抑制因子，其异常激活与细胞凋亡和炎症反应密切相关，并深入参与VD与MS的共同病理过程。TP53乙酰化激活被证实为介导神经元氧化应激凋亡的关键环节，其去乙酰化可拮抗活性氧诱导的神经元凋亡[47]。内脏脂肪组织TP53高表达经Fas通路抑制线粒体耗能，促进肥胖及代谢疾病发生，该机制已在人类样本及动物模型中得到验证[48]。AGE-RAGE信号通路是调控炎症、氧化应激及细胞凋亡的重要通路[49]。TP53作为AGE-RAGE通路的下游关键分子，RAGE缺失会导致TP53积累，并协同激活凋亡通路，TP53敲除可显著降低RAGE缺失细胞的凋亡率[50]。糖尿病模型中，TP53经AMP活化蛋白激酶α（AMPKα）-TRIB3轴抑制AKT磷酸化加剧代谢紊乱，其靶向降解可改善相关病理损伤[51]。IL-6与TNF-α是VD与MS中促炎反应的核心因子。研究发现肥胖诱导的白色脂肪组织巨噬细胞浸润可触发慢性低度炎症，导致IL-6与TNF-α分泌增加；IL-6经Janus激酶（JAK）/信号转导和转录激活因子（STAT）通路抑制胰岛素受体功能；TNF-α介导IRS-1丝氨酸磷酸化以阻断胰岛素信号通路，共同驱动胰岛素抵抗[52]。AGEs可通过RAGE受体激活丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）和NF-κB信号通路，显著上调通路下游的关键炎症因子IL-6与TNF-α表达，加剧糖尿病并发症[53]。分子对接显示导痰汤核心活性成分与TNF具有高亲和力。导痰汤中的黄芩素、卡维丁等成分通过抑制NF-κB通路，显著降低IL-6、TNF水平，同时激活Nrf2通路增强抗氧化能力[43,54]。ESR1是编码雌激素受体α的基因，在生殖组织发育、乳腺细胞增殖及多种癌症的发生发展中起关键调控作用[55]。ESR1功能异常是阿尔茨海默病（AD）神经炎症的上游驱动因素，ESR1功能缺失被证实可解除NF-κB的抑制状态，激活IL-6/JAK/STAT3信号通路，进而介导神经炎症并促进AD病理进程[56]。研究发现，ESR1缺失导致骨骼肌线粒体过度融合、活性氧簇累积及氧化磷酸化受损，诱发胰岛素抵抗；其过表达可抑制PI3K/AKT通路并激活下游FOXO1，减少白色脂肪沉积，导致胰岛素抵抗和MS表型[57-58]。

综上所述，本研究通过网络药理学与分子对接技术初步揭示了导痰汤异病同治VD与MS的潜在作用机制。导痰汤中的黄芩素、芹菜素、普兰金素等核心活性成分，可能通过作用于GAPDH、AKT1、TP53、IL-6、TNF、ESR1等关键靶点，调控PI3K/AKT信号通路、AGE-RAGE信号通路、胰岛素样生长因子受体信号通路，发挥抑制炎症反应、减轻氧化应激、调控细胞凋亡等多重生物学效应。然而，以上研究结论仍需进一步通过分子实验和动物模型研究加以验证。

[参考文献]

[1] CHANG W E, CHANG C H. Vascular Cognitive Impairment and Dementia[J]. Continuum (Minneap Minn), 2022, 28(3): 750-780.

[2] SILBERT L C. Vascular Cognitive Impairment[J]. Continuum (Minneap Minn), 2024, 30(6): 1699-1725.
[3] JIA L, DU Y, CHU L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study[J]. Lancet Public Health, 2020, 5(12): 661-671.
[4] MORGAN A E, MC AULEY M T. Vascular dementia: From pathobiology to emerging perspectives[J]. Ageing Res Rev, 2024, 96: 102278.
[5] SAKLAYEN M G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome[J]. Curr Hypertens Rep, 2018, 20(2): 12.
[6] 徐超，李炜，李艳，等. 北京市朝阳区老年健康管理人群中代谢综合征患病情况及影响因素[J]. 慢性病学杂志，2022，23(8)：1212-1214.
[7] GURKA M J, GUO Y, FILIPP S L, et al. Metabolic syndrome severity is significantly associated with future coronary heart disease in Type 2 diabetes[J]. Cardiovasc Diabetol, 2018, 17(1): 17.
[8] 董雯，陈筱璐，洪冰燕，等. 代谢综合征病因及发病机制研究进展[J]. 湖北理工学院学报，2024，40(5)：57-62.
[9] 何忠义，于澄. 代谢综合征中西医研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育，2022，20(15)：196-198.
[10] QURESHI D, COLLISTER J, ALLEN N E, et al. Association between metabolic syndrome and risk of incident dementia in UK Biobank[J]. Alzheimers Dement, 2024, 20(1): 447-458.
[11] 董芳，杜怡峰. 代谢综合征与老年缺血性脑卒中继发血管性认知功能障碍的相关性分析[J]. 中国现代医学杂志，2017，27(27)：71-76.
[12] 杨铭雪，王浩臣，谢运琦，等. 胰岛素信号、脑胰岛素抵抗与阿尔茨海默病相关性的研究进展[J]. 广东医科大学学报，2025，43(3)：302-310.
[13] ZHOU A L, SWAMINATHAN S K, SALIAN V S, et al. Insulin Signaling Differentially Regulates the Trafficking of Insulin and Amyloid Beta Peptides at the Blood-Brain Barrier[J]. Mol Pharm, 2024, 21(5): 2176-2186.
[14] CHAKRABARTY R, YOUSUF S, SINGH M P. Contributive Role of Hyperglycemia and Hypoglycemia Towards the Development of Alzheimer's Disease[J]. Mol Neurobiol, 2022, 59(7): 4274-4291.
[15] SAWMILLER D, HABIB A, HOU H, et al. A Novel Apolipoprotein E Antagonist Functionally Blocks Apolipoprotein E Interaction With N-terminal Amyloid Precursor Protein, Reduces β-Amyloid-Associated Pathology, and Improves Cognition[J]. Biol Psychiatry, 2019, 86(3): 208-220.
[16] 王贞贞，童建菁，刘子雄，等. 柴芪汤在代谢综合征治疗中的研究进展[J]. 内科理论与实践，2025，20(1)：46-49.
[17] 金清龙. 运脾化浊膏联合健康管理治疗痰湿质代谢综合征20例[J]. 浙江中医杂志，2024，59(7)：625-626.
[18] 李嫣然，陈丽云. 国医大师严世芸运用补阳还五汤异病同治验案举隅[J]. 上海中医药杂志，2024，58(7)：43-47，57.
[19] 熊文慧，杨治军，王敏，等. 化痰法联合西医常规疗法治疗代谢综合征临床效果和安全性的Meta分析[J]. 中医药通报，2023，22(11)：43-49.
[20] 张华. 补肾化痰法治疗血管性痴呆临床观察[J]. 辽宁中医药大学学报，2017，19(7)：200-202.
[21] 张海艇，谢峥伟，沈维增，等. 导痰汤治疗痰湿体质类型代谢综合征[J]. 吉林中医药，2014，34(4)：376-378.
[22] 张春燕，张孟，隋晓琳. 地黄导痰汤制剂对血管性痴呆患者生存质量的影响[J]. 中医药导报，2015，21(14)：38-41.
[23] FORLEMU N, WATKINS P, SLOOP J. Molecular docking of selective binding affinity of sulfonamide derivatives as potential antimalarial agents targeting the glycolytic enzymes: GAPDH, aldolase and TPI[J]. Open Journal of Biophysics, 2016, 7(1): 41-57.
[24] WANG J, YU X, CAO X, et al. GAPDH: A common housekeeping gene with an oncogenic role in pan-cancer[J]. Comput Struct Biotechnol J, 2023, 21: 4056-4069.
[25] 刘伟，张素钊，李晓蕾，等. 张素钊基于浊毒理论运用化浊通督针法治疗血管性痴呆经验浅析[J]. 四川中医，2022，40(12)：1-3.
[26] 谢虹亭，孙权，林松俊. 从痰、瘀、肾虚论治血管性痴呆研究进展[J]. 湖北中医杂志，2021，43(5)：60-64.
[27] 刘馨，王兰，张艺璇，等. 基于李东垣的脾胃理论探讨持续性炎症-免疫抑制-分解代谢综合征的中医治疗[J]. 世界中西医结合杂志，2023，18(6)：1257-1260，1265.
[28] 王涛，刘永刚，南然，等. 常占杰教授“运中焦理三焦”法治疗代谢综合征经验[J]. 现代中医药，2022，42(2)：74-78.
[29] 黎汝楣，胡仁明. 代谢性炎症综合征发病机制的研究进展[J]. 复旦学报(医学版)，2017，44(3)：380-384.
[30] 陈雪吟，康福琴，杨丽虹，等. 中医湿证与微炎症状态的相关性探讨[J]. 中医杂志，2021，62(21)：1841-1845，1854.
[31] 付锦澜，苏润泽. 从浊、痰、瘀、毒论治代谢综合征经验[J]. 山西中医药大学学报，2021，22(4)：287-290.
[32] 陈玉静，黄小波，刘妍，等. 导痰汤治疗痰浊上扰型急性脑梗死的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志，2021，19(4)：561-564.
[33] SABRY K, JAMSHIDI Z, EMAMI S A, et al. Potential therapeutic effects of baicalin and baicalein[J]. Avicenna J Phytomed, 2024, 14(1): 23.
[34] 叶佳希，朱敏，陶彦谷，等. 黄芩素对HT22细胞痴呆模型PI3K/Akt信号通路的影响[J]. 新中医，2025，57(1)：209-216.
[35] MIAO L, ZHANG X, ZHANG H, et al. Baicalin ameliorates insulin resistance and regulates hepatic glucose metabolism via activating insulin signaling pathway in obese pre-diabetic mice[J]. Phytomedicine, 2024, 124: 155296.
[36] GAUR K, SIDDIQUE Y H. Effect of Apigenin on Neurodegenerative Diseases[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2024, 23(4): 468-475.

[37] CHARRIÈRE K, SCHNEIDER V, PERRIGNON-SOMMET M, et al. Exploring the Role of Apigenin in Neuroinflammation: Insights and Implications[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(9): 5041.

[38] CHEN L, XIE W J, XIE W Q, et al. Apigenin attenuates isoflurane-induced cognitive dysfunction via epigenetic regulation and neuroinflammation in aged rats[J]. Arch Gerontol Geriatr, 2017, 73: 29-36.

[39] 熊绍风, 李炜, 邱雪峰, 等. 芹菜素改善高糖高脂应激所致血管内皮细胞功能失调的机制研究[J]. 南昌大学学报(医学版), 2024, 64(6): 27-32, 72.

[40] YANG M, JIANG Z H, LI C G, et al. Apigenin prevents metabolic syndrome in high-fructose diet-fed mice by Keap1-Nrf2 pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 105: 1283-1290.

[41] YOUSOF ALI M, ZAIB S, MIZANUR RAHMAN M, et al. Poncirin, an orally active flavonoid exerts antidiabetic complications and improves glucose uptake activating PI3K/Akt signaling pathway in insulin resistant C2C12 cells with anti-glycation capacities[J]. Bioorg Chem, 2020, 102: 104061.

[42] HUANG J, ZHOU K, LI J, et al. Poncirin ameliorates alcoholic liver injury by regulating lipid metabolism and inflammatory response in a PPARα dependent manner[J]. Phytomedicine, 2025, 140: 156598.

[43] NIU X, LIU F, LI W, et al. Cavidine Ameliorates Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury via NF-κB Signaling Pathway in vivo and in vitro[J]. Inflammation, 2017, 40(4): 1111-1122.

[44] KUMAR B H, KABEKKODU S P, PAI K S R. Structural insights of AKT and its activation mechanism for drug development[J]. Mol Divers, 2025, 29(6): 5443-5463.

[45] YI J H, BAEK S J, HEO S, et al. Direct pharmacological Akt activation rescues Alzheimer's disease like memory impairments and aberrant synaptic plasticity[J]. Neuropharmacology, 2018, 128: 282-292.

[46] VERMA K, JAISWAL R, PALIWAL S, et al. An insight into PI3k/Akt pathway and associated protein-protein interactions in metabolic syndrome: A recent update[J]. J Cell Biochem, 2023, 124(7): 923-942.

[47] XU H, GUO Y, LIU X J, et al. Idebenone Antagonizes P53-Mediated Neuronal Oxidative Stress Injury by Regulating CD38-SIRT3 Protein Level[J]. Neurochem Res, 2024, 49(9): 2491-2504.

[48] WUEEST S, SCAFFIDI C, VAN KRIEKEN P P, et al. Expression of p53 in human adipose tissue correlates positively with FAS and BMI[J]. Int J Obes(Lond), 2025, 49(4): 737-741.

[49] PRASAD K. AGE-RAGE stress: a changing landscape in pathology and treatment of Alzheimer's disease[J]. Mol Cell Biochem, 2019, 459(1-2): 95-112.

[50] BRUNE M, MÜLLER M, MELINO G, et al. Depletion of the receptor for advanced glycation end products (RAGE) sensitizes towards apoptosis via p53 and p73 posttranslational regulation[J]. Oncogene, 2013, 32(11): 1460-1468.

[51] LU G, TANG Y, CHEN O, et al. Aberrant activation of p53-TRIB3 axis contributes to diabetic myocardial insulin resistance and sulforaphane protection[J]. J Adv Res, 2025, 72: 467-484.

[52] BASTARD J P, MAACHI M, LAGATHU C, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance[J]. Eur Cytokine Netw, 2006, 17(1): 4-12.

[53] NONAKA K, KAJIURA Y, BANDO M, et al. Advanced glycation end-products increase IL-6 and ICAM-1 expression via RAGE, MAPK and NF-κB pathways in human gingival fibroblasts[J]. J Periodontal Res, 2018, 53(3): 334-344.

[54] LIAO H, YE J, GAO L, et al. The main bioactive compounds of Scutellaria baicalensis Georgi. for alleviation of inflammatory cytokines: A comprehensive review[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 133: 110917.

[55] HABARA M, SHIMADA M. Estrogen receptor α revised: Expression, structure, function, and stability[J]. Bioessays, 2022, 44(12): e2200148.

[56] LIU J, YUAN S, NIU X, et al. ESR1 dysfunction triggers neuroinflammation as a critical upstream causative factor of the Alzheimer's disease process[J]. Aging (Albany NY), 2022, 14(21): 8595-8614.

[57] HEVENER A L, RIBAS V, MOORE T M, et al. ERα in the Control of Mitochondrial Function and Metabolic Health[J]. Trends Mol Med, 2021, 27(1): 31-46.

[58] YANG B, WANG Q, LI Y, et al. Resveratrol inhibits white adipose deposition by the ESR1-mediated PI3K/AKT signaling pathway[J]. Cell Signal, 2024, 124: 111448.

[责任编辑: 钟志敏, 蒋维超(英文)]