基于网络药理学和分子对接技术分析加味五子衍宗汤治疗帕金森病伴抑郁的作用机制

林世乐，邹碧泉，张慧和

浙江中医药大学附属温州市中医院，浙江 温州 325000

［摘要］**目的：**运用网络药理学及分子对接技术分析浙江省名中医胡万华教授所创加味五子衍宗汤治疗帕金森病伴抑郁（dPD）的潜在作用机制。**方法：**利用中药系统药理学数据库与分析平台（TCMSP）筛选出加味五子衍宗汤的有效化学成分及其对应靶点，从GeneCards和DisGeNET数据库中收集帕金森病伴抑郁靶点。利用STRING数据库构建交集靶点的蛋白互作（PPI）网络，预测核心靶点。采用Metascape数据库对交集靶点进行基因本体（GO）功能注释及京都基因与基因组百科全书（KEGG）通路富集分析。最后采用AutoDock Tools对主要活性成分与核心靶点进行分子对接验证。**结果：**获得加味五子衍宗汤76个活性成分，对应276个靶点，获得538个dPD疾病靶点，48个交集靶点。筛选出槲皮素、山柰酚、异鼠李素等主要活性成分，白细胞介素-6（IL-6）、蛋白激酶B1（AKT1）、肿瘤坏死因子（TNF）、核受体亚家族3 C组成员1（NR3C1）等核心靶点。KEGG富集分析主要涉及环磷酸腺苷（cAMP）、钙信号、神经活性配体-受体相互作用、5-羟色胺能突触及胆碱能突触等信号通路。分子对接显示NR3C1与槲皮素、山柰酚、异鼠李素均具有较好的对接活性。**结论：**加味五子衍宗汤可能通过槲皮素、山柰酚、异鼠李素等活性成分，作用于IL-6、AKT1、TNF、NR3C1等靶点，调控cAMP、钙信号、神经活性配体-受体相互作用、5-羟色胺能突触及胆碱能突触等通路参与dPD的治疗过程。

［关键词］帕金森病；抑郁；加味五子衍宗汤；胡万华；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）13-0206-09

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2026.13.025

Analysis of Mechanism of Modified Wuzi Yanzong Decoction for Parkinson´s Disease with Depression Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology

LIN Shile, ZOU Biquan, ZHANG Huihe

Wenzhou TCM Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Wenzhou Zhejiang 325000, China

Abstract: Objective: To analyze the potential mechanism of action of modified Wuzi Yanzong Decoction, a formula developed by Professor HU Wanhua, a renowned Zhejiang Provincial Chinese medicine practitioner, in treating Parkinson's disease with depression (dPD) using network pharmacology and molecular docking technology. **Methods:** The active ingredients and corresponding targets of modified Wuzi Yanzong Decoction were screened using the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP). The dPD-related targets were retrieved from the GeneCards, and DisGeNET databases. A protein-protein interaction (PPI) network of overlapping targets was constructed using the Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins (STRING) database to predict core targets. Gene Ontology (GO) functional annotation and Kyoto Encyclopedia of Genes and

［收稿日期］2025-09-29
［修回日期］2026-04-13
［基金项目］浙江省中医药管理局科技计划项目（2024ZL994）
［作者简介］林世乐（1994-），女，护师。
［通信作者］张慧和（1987-），女，副主任中医师。

Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis of the overlapping targets were performed using the Metascape database. Finally, molecular docking between active ingredients and core targets was validated using AutoDock Tools. **Results:** A total of 76 active ingredients of modified Wuzi Yanzong Decoction were identified, corresponding to 276 targets. A total of 538 dPD disease targets were retrieved, yielding 48 overlapping targets. The analysis highlighted key active ingredients such as quercetin, kaempferol, and isorhamnetin, and core targets including interleukin-6 (IL-6), protein kinase B1 (AKT1), tumor necrosis factor (TNF), and nuclear receptor subfamily 3 group C member 1 (NR3C1). KEGG enrichment analysis primarily involved pathways such as the cyclic adenosine monophosphate (cAMP) signaling pathway, calcium signaling pathway, neuroactive ligand-receptor interaction, serotonergic synapse, and cholinergic synapse. Molecular docking showed that NR3C1 exhibited strong binding affinities with quercetin, kaempferol, and isorhamnetin. **Conclusion:** Modified Wuzi Yanzong Decoction may participate in the therapeutic process of dPD by acting on targets such as IL-6, AKT1, TNF, and NR3C1 through active ingredients including quercetin, kaempferol, and isorhamnetin, thereby regulating pathways including the cAMP signaling pathway, calcium signaling pathway, neuroactive ligand-receptor interaction, serotonergic synapse, and cholinergic synapse.

Keywords: Parkinson's disease; Depression; Modified Wuzi Yanzong Decoction ; HU Wanhua; Network pharmacology; Molecular docking; Mechanism of action

帕金森病(PD)是一种以中枢神经系统退行性病变为主要特征的慢性进行性疾病，高危人群主要为60岁以上的老年人，临床表现为静止性震颤、动作迟缓等典型运动障碍[1-2]。关于抑郁症的发病机制，学术界存在多种理论假说，包括单胺类神经递质异常、炎症反应、下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴功能紊乱等，但目前尚未形成统一的结论[3-4]。PD伴抑郁(dPD)患者出现疾病加重、认知功能障碍和残疾等不良结局的可能性更高，抑郁在PD患者中的发病率约为40%[5]。胡万华教授为浙江省名中医，具有多年丰富的中医临床诊疗经验。胡教授认为dPD以肾虚精亏为根本，气郁、血瘀为病理关键，予加味五子衍宗汤(柴胡、赤芍、枸杞子、菟丝子、覆盆子、五味子、车前子)治疗该病，临床取得了满意的效果[6]。本研究采用网络药理学结合分子对接技术，分析加味五子衍宗汤治疗dPD的潜在作用机制。

1 资料与方法

1.1 加味五子衍宗汤的化学成分和靶点 使用TCMSP数据库(https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php)检索加味五子衍宗汤中柴胡、赤芍、枸杞子、菟丝子、覆盆子、五味子、车前子的活性成分，以口服生物利用度≥30%，类药性指数≥0.18为筛选条件。符合标准的活性成分通过SwissADME数据库(http://www.swissadme.ch/)进行初步评估。随后，将筛选所得化合物的2D结构导入Swiss Target Prediction在线平台(http://www.swisstargetprediction.ch/)，选择“人类(Homo sapiens)”为研究对象，预测各成分可能作用的靶点。

1.2 “中药-成分-靶点”网络构建 运用Cytoscape 3.10.1，导入中药活性成分及靶点，构建“中药-成分-靶点”网络，进行拓扑学分析，以节点度值(Degree)作为主要评价指标，筛选主要活性成分。

1.3 疾病靶点筛选及交集靶点获取 在GeneCards数据库(https://www.genecards.org/)和DisGeNET数据库(https://www.disgenet.org/home/)中输入“Parkinson's Disease”和

“Depression”，搜集dPD靶点。借助Venny 2.1.0（https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/），输入中药靶点与疾病靶点构建韦恩图，获得交集靶点。

1.4 蛋白互作（PPI）网络构建 在STRING11.5数据库（https://string-db.org/）中导入交集靶点，选择“人类”作为研究对象。设定置信度阈值＞0.4，隐藏孤立节点，生成PPI网络，输出TSV格式。用Cytoscape 3.10.1进行可视化呈现与拓扑分析，获得核心靶点。

1.5 基因本体（GO）功能与京都基因和基因组百科全书（KEGG）通路富集分析 交集靶点导入DAVID平台（https://david.ncifcrf.gov/summary.jsp），选择“人类”作为研究对象，标识符类型选择“Official_Gene_Symbol”，分析类别为“Gene List”，随后执行GO及KEGG分析。通过微生信（http://www.bioinformatics.com.cn/）软件进行可视化呈现。

1.6 分子对接验证 通过PubChem数据库（https:// pubchem.ncbi.nlm.nih.gov）获取度值前3的主要活性成分化学结构的SDF文件，利用Chem3D软件将其转化为PDB格式文件；通过RCSB数据库（https://www.rcsb.org）获取度值前4的核心靶点蛋白的PDB结构文件，利用PyMOL软件去除配体及水分子。使用Auto Dock Tools软件进行分子对接，根据结合能计算结果来判断药物有效成分与核心靶点的结合活性，并通过PyMOL软件绘制分子对接构象。

2 结果

2.1 加味五子衍宗汤的活性成分及作用靶点 删除重复项及没有相应靶点的成分后，获得加味五子衍宗汤的活性成分共76个，合并后去重获得276个对应靶点。

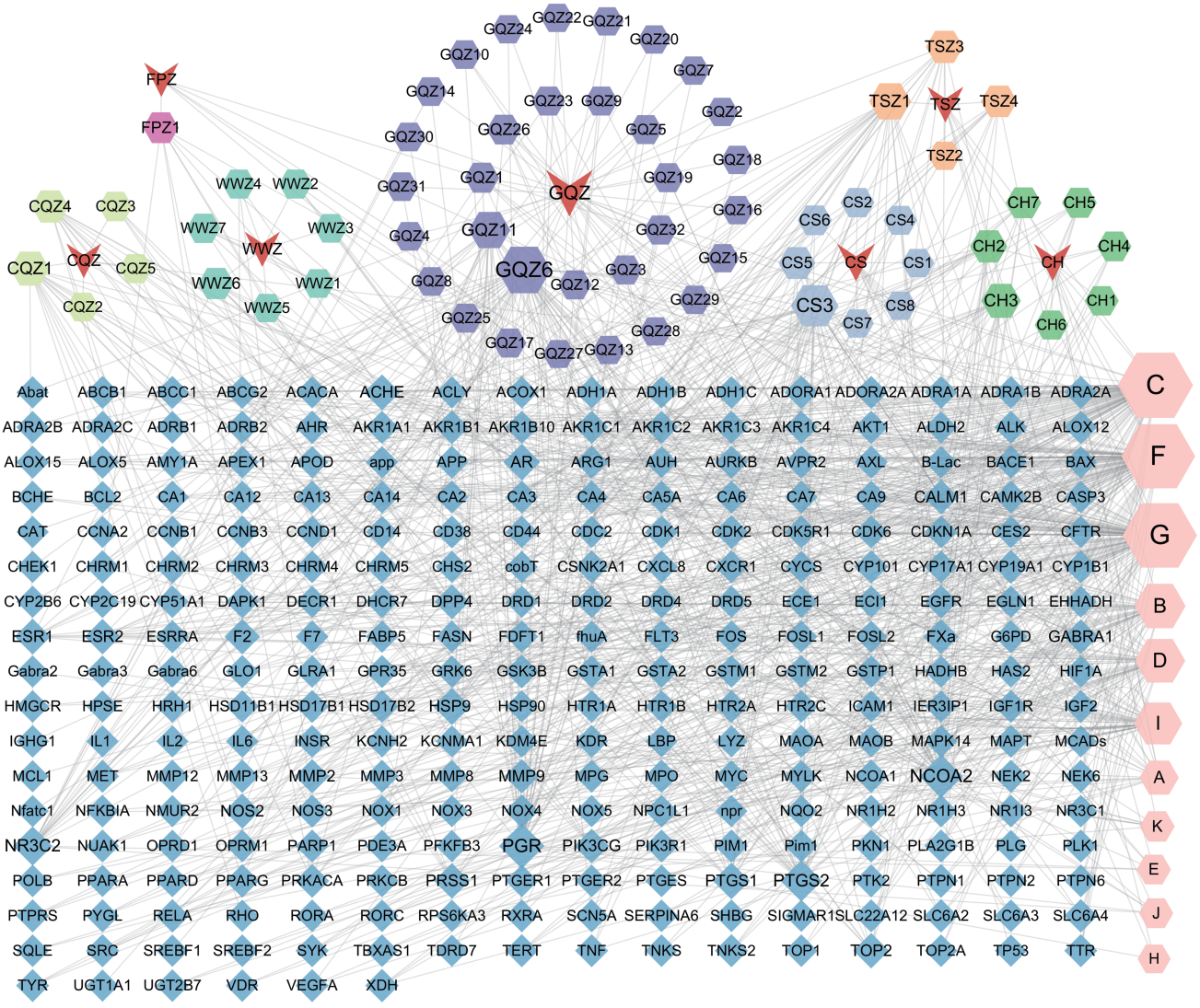
2.2 “中药-成分-靶点”网络 见图1。节点越大表示与基因联系越密切，以节点Degree度值≥均值（12.24），共得到16个主要活性成分，排名前3的主要活性成分为槲皮素、山奈酚、异鼠李素。

2.3 疾病靶点及交集靶点 通过检索并去重，最终筛选获得与dPD直接相关的疾病靶点共538个。利用Venny 2.1.0插件将加味五子衍宗汤的276个药物靶点与538个dPD疾病靶点进行映射，绘制“药物-疾病”靶点韦恩图见图2。结果显示，共有48个交集靶点，这些靶点即为加味五子衍宗汤治疗dPD的潜在作用靶点。

2.4 PPI网络 见图3。节点代表靶点蛋白，连线表示它们之间的关系，线条越多越重要。Cytoscape软件拓扑学分析结果显示，以节点度值≥均值（13.7），共得到21个重要靶点，见图4。度值越大节点越大颜色越深。排名前4的核心靶点为白细胞介素-6（IL-6）、丝氨酸/苏氨酸激酶1（AKT1）、肿瘤坏死因子（TNF）、核受体亚家族蛋白3C组成员1（NR3C1）。

2.5 GO功能和KEGG通路富集分析结果 见图5、图6。GO分析获得28个条目，其中生物过程8个，主要涉及对脂多糖反应、对细菌来源分子反应、对营养水平反应、细胞对脂质反应、对外源性刺激反应等；细胞组分10个，主要涉及膜筏、膜微区、膜区域、突触后膜、质膜外侧等；分子功能10个，主要涉及细胞因子受体结合、细胞因子活性、受体配体活性、信号受体激活活性等。KEGG分析共富集得到82条信号通路，主要涉及环磷酸腺苷（cAMP）、钙信号通路、神经活性配体-受体相互作用通路、5-羟色胺能突触通路及胆碱能突触等信号通路。

2.6 分子对接结果 见表1。IL-6、AKT1、TNF、NR3C1与槲皮素、山奈酚、异鼠李素的分子对接结合能均低于-5 kcal/mol，结合稳



注：倒三角代表单味中药，六边形代表单味中药活性成分节点，蓝色菱形代表基因靶点。

图1　加味五子衍宗汤的“中药-成分-靶点”网络图

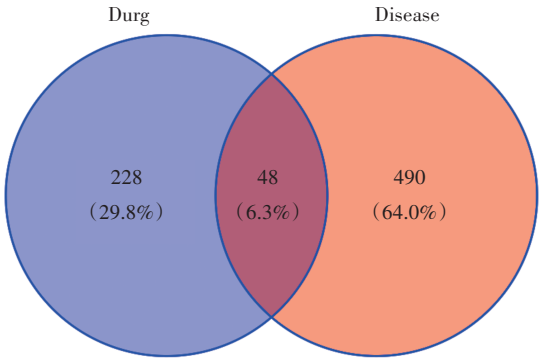


图2　加味五子衍宗汤治疗帕金森病伴抑郁的潜在靶点韦恩图

定。其中NR3C1与山奈酚、异鼠李素、槲皮素具有较好对接活性，分子对接构象见图7。

3　讨论

dPD可归属于中医学颤证合并郁证。胡万华教授指出，肾藏精，主骨生髓，具有贮藏精气、主司骨骼生长发育及髓液生成的功能，其经气上通于脑。脑为髓之汇聚所在，若肾精亏虚则髓液不足，导致髓海空虚。该病核心病机在于肾虚髓减，脑髓不足。肝肾同源，肾精亏虚导致肝血不足，水不涵木，肝失疏泄，气机

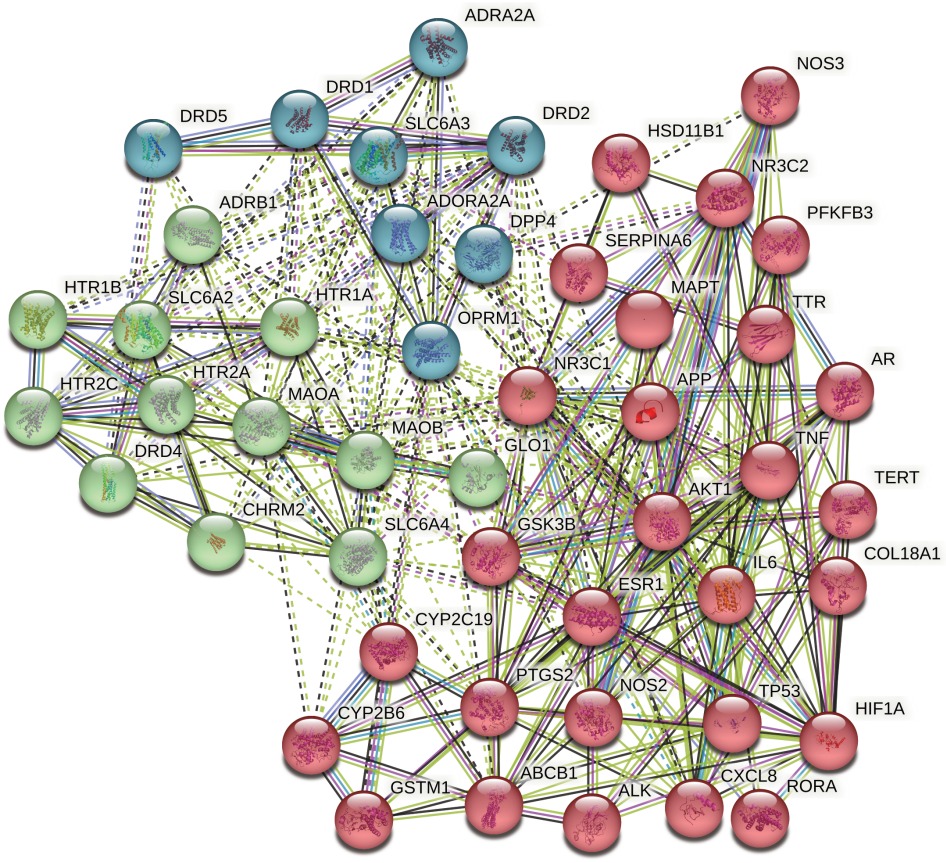


图3　加味五子衍宗汤治疗帕金森病伴抑郁的蛋白互作网络图

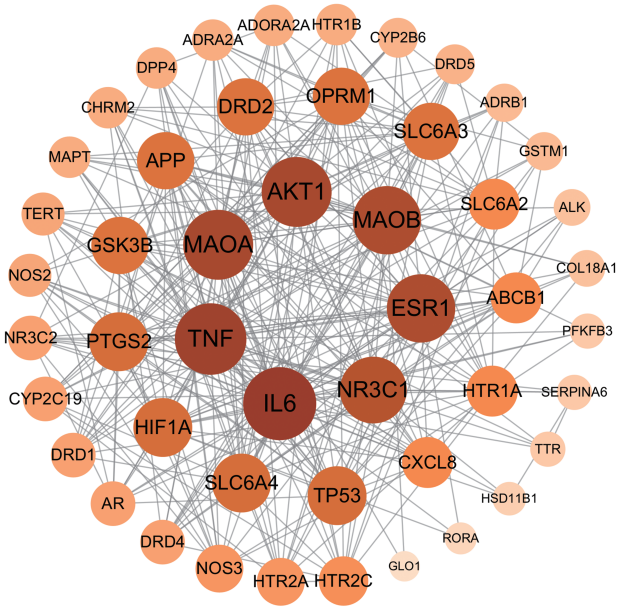


图4　加味五子衍宗汤治疗帕金森病伴抑郁的潜在靶点蛋白互作网络图

郁滞。又久病入络，瘀血阻滞，故气滞血瘀是dPD普遍且重要的病机环节。治疗以补肾益精为主，行气活血为辅，予加味五子衍宗汤治疗dPD，临床效果满意[6]。

本研究通过网络药理学筛选出加味五子衍宗汤治疗dPD的主要活性成分为槲皮素、山柰酚、异鼠李素等。现代药理学研究表明，山柰酚及其衍生物发挥神经保护作用主要通过防止淀粉样原纤维的沉积、抑制小胶质细胞活化、减少炎症因子的释放、恢复线粒体膜以防止氧化应激、保护血脑屏障和抑制特定酶活性来发挥神经保护作用[7]。此外，山柰酚主要通过抗炎、抗氧化应激以及调节神经营养因子和神经递质水平来发挥抗抑郁作用[8]。通过调节过氧化物酶体增殖物激活受体γ(PPARγ)和信号转导与转录激活因子1(STAT1)信号通路的平衡

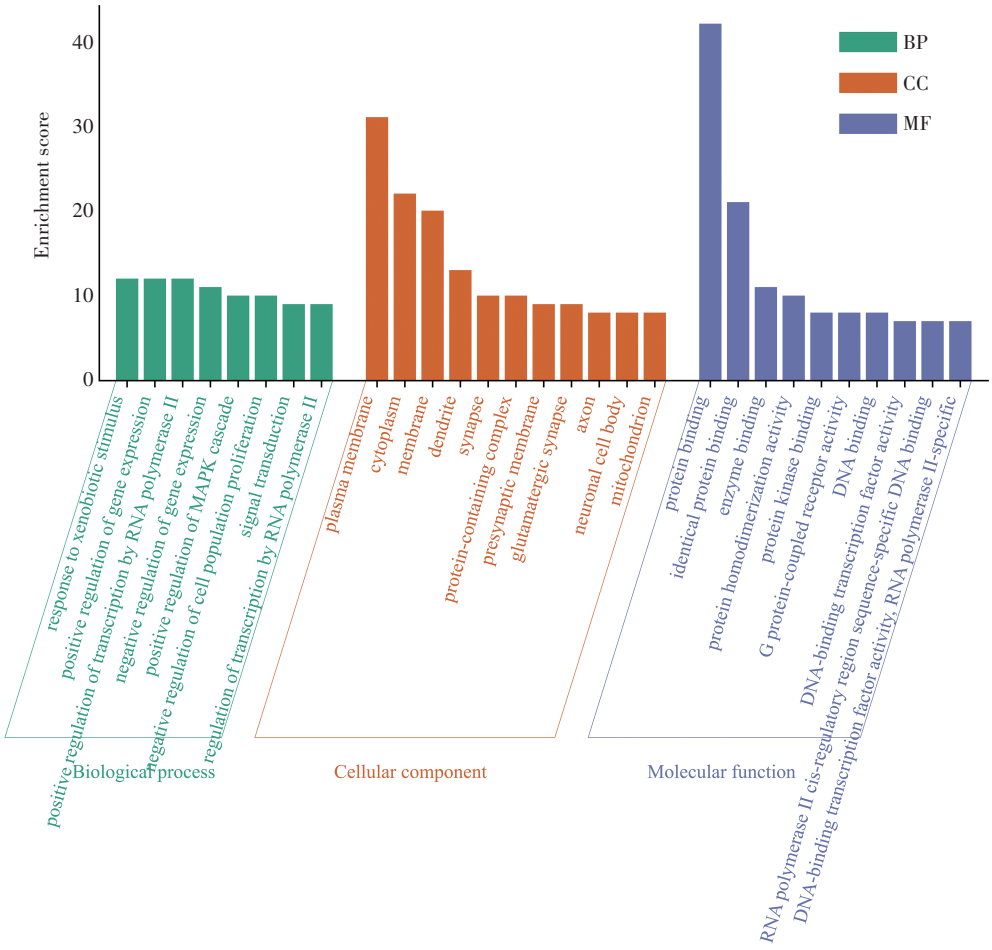


图5　加味五子衍宗汤治疗帕金森病伴抑郁的GO功能富集分析柱状图

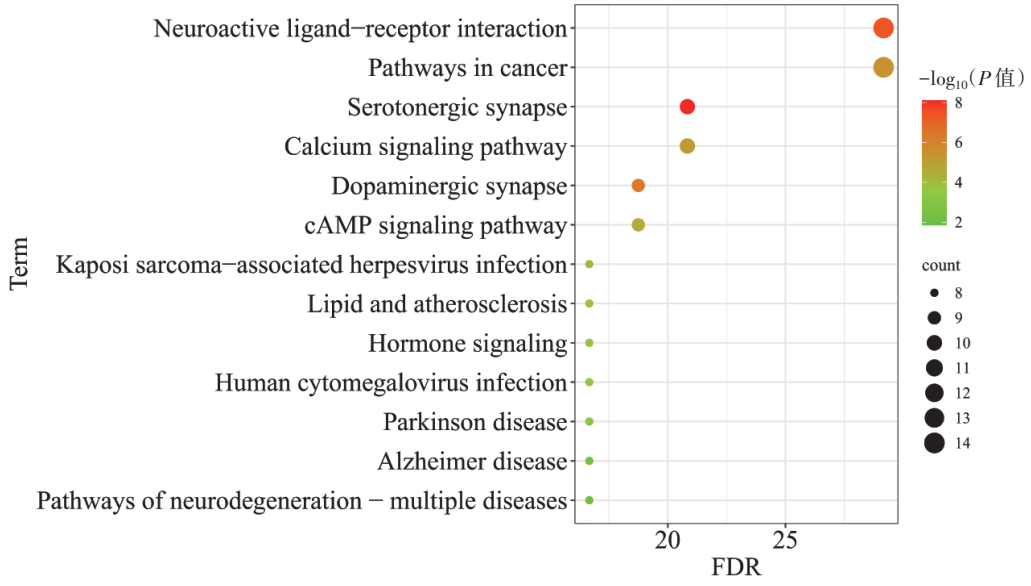


图6　加味五子衍宗汤治疗帕金森病伴抑郁的KEGG通路富集分析气泡图

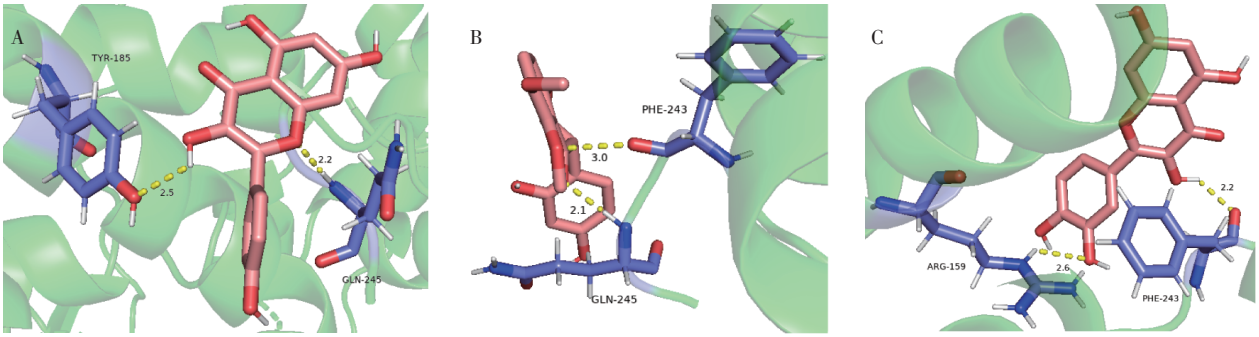
表1　加味五子衍宗汤治疗帕金森病伴抑郁的主要活性成分与核心靶点的分子对接结合能　kcal/mol

活性成分	IL-6	AKT1	TNF	NR3C1
槲皮素	-6.90	-6.16	-6.73	-7.87
山柰酚	-6.55	-5.98	-6.75	-9.01
异鼠李素	-6.08	-5.88	-5.92	-8.00

来改变小胶质细胞极化和抑制NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)，从而改善抑郁样行为[9]。研究表明，槲皮素通过调节脉络丛中的免疫可塑性，抑制海马小胶质细胞活化，改善肾上腺代谢紊乱，调节HPA轴从而缓解大鼠抑郁状态[10]。此外，槲皮素能有效中和活性氧，增强内源性抗氧化防御能力，并调节炎症途径，降低脂质过氧化反应水平，抑制铁死亡和改善线粒体功能，这对于减缓神经退行性变至关重要[11]。异鼠李素是一种有效的免疫抑制剂，可促进神经功能、增强认知和记忆能力，显示出对神经退行性疾病的治疗潜力，其机制主要涉及抗炎、抗氧化、调节免疫[12]。异鼠李素可调节磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/核因子-κB(PI3K/AKT/NF-κB)通路的KP犬尿氨酸通路失调，减少慢性应激诱发的抑郁样行为[13]。

本研究筛选出IL-6、AKT1、TNF、NR3C1等是加味五子衍宗汤治疗dPD的核心靶点。研究表明，神经炎症是PD生理病理的主要因素之一，PD患者脑脊液和纹状体中的炎症因子(TNF、IL-6等)显著升高，且其升高程度与病情严重程度呈正相关[14]。值得注意的是，抑郁患者IL-6、TNF-α水平也显著升高[15]。NR3C1是HPA轴的关键受体之一，Mendonça证实NR3C1单核苷酸多态性与抑郁患者的特定认知变量之间存在关联，并表明NR3C1通过启动子甲基化参与认知调节[16]。多项研究证实，PD患者黑质区域多巴胺能神经元表现出显著的AKT1磷酸化水平降低，激活AKT1激酶可显著改善PD动物模型的病理特征，包括抑制神经元凋亡以及改善运动功能和认知障碍[17]。AKT1激酶活性降低与抑郁症有关，而AKT1基因变异可能会影响抑郁症的严重程度和治疗反应[18]。

GO和KEGG通路富集分析结果显示，cAMP等信号通路与加味五子衍宗汤治疗dPD相关。cAMP信号转导参与促进神经分化和存活以及生长，涉及多种生理和病理过程，包括炎症反应、免疫应答等重要生物学机制，被称为生命信息传递的“第二信使”[19]。在神经系统功能中，其不仅参与调控神经突触内神经递质的生物合成与信号传递过程，还对神经细胞的存活及轴突生长等关键生理过程具有显著影响。多项神经生物学研究揭示，抑郁症自杀患



NR3C1与山柰酚　NR3C1与异鼠李素　NR3C1与槲皮素

图7　加味五子衍宗汤治疗帕金森病伴抑郁的主要活性成分与核心靶点的部分分子对接构象

者的脑组织样本中cAMP含量均呈现显著下降趋势[20]。此外，现有研究证据表明，应激状态下HPA轴过度活化引发的皮质醇水平持续升高会使cAMP信号通路功能异常[21]。钙信号通路在维持神经元兴奋性、突触可塑性及神经递质释放中具有重要作用，其稳态失衡与帕金森病神经元损伤及抑郁情绪调控异常密切相关[22]。5-羟色胺能突触通路和胆碱能突触通路则直接参与情绪调节、认知功能及神经递质平衡，是dPD发生发展的重要神经生物学基础[23]。而神经活性配体-受体相互作用通路涉及多种受体及配体间的信息传递，与神经内分泌调节、情绪障碍及神经退行性病变密切相关[24]。提示加味五子衍宗汤可能并非通过单一通路发挥作用，而是通过调节神经递质释放、神经元存活、炎症反应及应激状态等多个环节，共同发挥对dPD的干预作用。

分子对接结果显示，主要活性成分与核心靶点之间存在良好的结合亲和力。其中NR3C1与山奈酚、异鼠李素、槲皮素具有较好的对接活性，可进一步进行实验探究。

综上，网络药理学分析结果显示，加味五子衍宗汤可能通过槲皮素、山奈酚、异鼠李素等活性成分，作用于IL-6、AKT1、TNF、NR3C1等靶点，调控cAMP、钙信号、神经活性配体-受体相互作用、5-羟色胺能突触及胆碱能突触等通路参与dPD的治疗过程。

[参考文献]

[1] COLOSIMO C, MARSILI L. It Is Time for Drug Repurposing in Parkinson Disease[J]. Neurology, 2025, 105(3): e213972.

[2] The Lancet Neurology. Accelerating the path towards a cure for Parkinson's disease[J]. Lancet Neurol, 2025, 24(8): 625.

[3] TANG M V, AARONSON S, ABDELGHANI M, et al. Assessment and Management of Concurrent Substance Use in Patients Receiving Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Depressive, Obsessive-Compulsive, Psychotic, and Trauma-Related Disorders: A Delphi Consensus Study and Guideline[J]. Am J Psychiatry, 2025, 182(5): 438-451.

[4] 过伟峰，曹晓岚，盛蕾，等. 抑郁症中西医结合诊疗专家共识[J]. 中国中西医结合杂志，2020，40(2)：141-148.

[5] ZHU K D, VAN HILTEN J J, MARINUS J. Associated and predictive factors of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease[J]. J Neurol, 2016, 263(6): 1215-1225.

[6] 南烨，张慧和. 加味五子衍宗汤联合西药治疗肾虚髓减兼肝郁型帕金森病伴抑郁临床研究[J]. 新中医，2026，58(6)：59-65.

[7] JIN S, ZHANG L, WANG L. Kaempferol, a potential neuroprotective agent in neurodegenerative diseases: From chemistry to medicine[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 165: 115215.

[8] SU P, LIU L, GONG Y, et al. Kaempferol improves depression-like behaviors through shifting microglia polarization and suppressing NLRP3 via tilting the balance of PPARγ and STAT1 signaling[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 143(Pt 3): 113538.

[9] ZHANG T, GU J, LI Y, et al. Quercetin alleviates depression in CUMS rats via modulating immune plasticity in the choroid plexus to inhibit hippocampal microglial activation[J]. Eur J Pharmacol, 2025, 1003: 177860.

[10] YU Z, FENG C, CHEN Y, et al. Untargeted metabolomics revealed that quercetin improved adrenal gland metabolism disorders and modulated the HPA axis in perimenopausal depression model rats[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2025, 248: 106696.

[11] 葛雅兰，范文，童美玲，等. 槲皮素对神经退行性疾病防治的研究进展[J]. 人参研究，2023，35(5)：56-58.

[12] QIN S C, WAN X B, KONG S S, et al. Isorhamnetin Ameliorates Dopaminergic Neuronal Damage via Targeting FOSL1 to Activate AKT/mTOR in 6-OHDA-induced SH-SY5Y Cells[J]. J Neurophysiol, 2024, 133(1): 22-33.

[13] XU M, HE W, YAN K, et al. Isorhamnetin Alleviates Inflammation-Induced Crosstalk between Kynurenine Pathway and Gut Microbiota in Depressed Mice[J]. Biomol Ther (Seoul), 2025, 33(2): 297-310.

[14] SIMON D K, TANNER C M, BRUNDIN P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology[J]. Clin Geriatr Med, 2020, 36(1): 1-12.

[15] 贾海玲，杨永涛，崔利军. 青少年单、双相抑郁障碍患者外周血炎症细胞因子水平差异[J]. 中国神经精神疾病杂志，2025，51(5)：286-292.

[16] MENDONÇA M S, MANGIAVACCHI P M, MENDES A V, et al. DNA methylation in regulatory elements of the FKBP5 and NR3C1 gene in mother-child binomials with depression[J]. J Affect Disord, 2023, 331: 287-299.

[17] KIM H, PARK J, KANG H, et al. Activation of the Akt1-CREB pathway promotes *RNF146* expression to inhibit PARP1-mediated neuronal death[J]. Sci Signal, 2020, 13(663): eaax7119.

[18] CHAUHAN A, JAIN K C. Exploring gene regulatory interaction

networks and predicting therapeutic molecules among major depressive disorder and bipolar disorder: A bioinformatics approach[J]. J Affect Disord, 2025, 375: 64-74.

[19] WANG Z, LI D, CHEN M, et al. A comprehensive study on the regulation of Compound Zaoren Granules on cAMP/CREB signaling pathway and metabolic disorder in CUMS-PCPA induced insomnia rats[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 332: 118401.

[20] SALVETAT N, CHIMIENTI F, CAYZAC C, et al. Phosphodiesterase 8A to discriminate in blood samples depressed patientsand suicide attempters from healthy controls based on A-to-l RNA editing modificationsly[J]. Transl Psychiatry, 2021, 11(1): 255.

[21] LEE J S, JANG D J, LEE N, et al. Induction of neuronal vascular endothelial growth factor expression by cAMp in the dentate gyrus of the hippocampus is required for antidepressant-like behaviors[J]. J Neurosci, 2009, 29(26): 8493-8505.

[22] BRINI M, CALÌ T, OTTOLINI D, et al. Neuronal calcium signaling: function and dysfunction[J]. Cell Mol Life Sci, 2014, 71(15): 2787-2814.

[23] JELLINGER K A. The pathobiological basis of depression in Parkinson disease: challenges and outlooks[J]. J Neural Transm (Vienna), 2022, 129(12): 1397-1418.

[24] WONG T S, LI G, LI S, et al. G protein-coupled receptors in neurodegenerative diseases and psychiatric disorders[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 177.

[责任编辑：钟志敏，蒋维超(英文)]

《新中医》杂志征稿

《新中医》是由广州中医药大学与中华中医药学会共同主办的中医药学术期刊，1969年创刊。标准刊号：ISSN 0256-7415，CN 44-1231/R，2020年由原月刊改为半月刊，期刊代号，国内：46-38，国外：SM186。根据国家的有关标准和科技期刊的编排规范，对来稿做出如下要求。**一、征稿内容** 实验研究、网络药理学、用药规律、文献综述、经方古方、临床证治、肿瘤研究、针灸推拿、调研报告、思路方法、名医传承、古籍研究、临证医案等。**二、来稿要求** 主题鲜明，论点明确，论据充分，文字精炼，内容真实，资料可靠，数据准确，数据比较应做统计学处理。**三、来稿格式** 参照本刊格式。**四、投稿方式** 在线投稿。投稿时需同时上传单位投稿证明。网址：http://xzy.ijournal.cn。**五、文责自负** 作者如有侵权行为，本刊不负连带责任。署名人的顺序由作者决定。依照《著作权法》，本刊对文稿有修改权、删节权，修改稿未按时寄回视作自动撤稿。**六、稿件采用** 需与编辑部签订论文著作权转让书。