基于网络药理学预测葛根改善慢性肾病认知障碍成分及机制

王日 柏广富 邹静蓉 石晓晨 卢峰[通讯作者]
无锡市惠山区人民医院 江苏 无锡 214187

摘 要 目的：通过网络药理学分析葛根治疗CKD认知障碍的活性成分并验证作用机制。方法：利用TCMSP数据库筛选并获取葛根的活性成分及靶点信息，通过GeneCard数据库获取CKD认知障碍靶点信息，将二者取交集，筛选出药物-疾病共同靶点，构建蛋白互作网络，筛选出关键靶点，并进行GO功能富集分析和KEGG通路分析，进行可视化处理。最后使用分子对接技术验证药物与关键靶点的结合稳定性进行验证。结果：通过筛选，共获取了2种葛根活性成分，共获得药物－疾病共同靶点96个。蛋白互作分析表明CASP3、PPARG、EGFR、PTGS2和ESR1是药物－疾病的核心靶点。GO及KEGG分析表明葛根改善CKD认知障碍的主要机制涉及调节细胞凋亡、血清素突触等过程，分子对接进一步确定了葛根各成分与核心靶点结合的稳定性。结论：葛根可通过多成分、靶点、多层次改善CKD认知障碍，Beta-Sitosterol可能是其发挥保护作用的关键成分，本研究为后期基础实验提供一定参考依据。

关键词 葛根活性成分；慢性肾病认知障碍；网络药理

Prediction of Active Ingredients and Mechanisms of Pueraria Lobata in Improving Cognitive Impairment in Chronic Kidney Disease Based on Network Pharmacology

Wang Ri, Bai Guang-fu, Zou Jing-rong, Shi Xiao-chen, Lu Feng[Corresponding Author]
Department of Emergency, Huishan District People's Hospital of Wuxi City, Wuxi 214187, Jiangsu Province, China

Abstract Objective: To analyze the active ingredients of Pueraria Lobata in treating CKD cognitive impairment through network pharmacology and validate its mechanism of action. Methods: The TCMSP database was used to screen and obtain the active ingredients and target information of Pueraria Lobata, while the GeneCard database was used to acquire target information related to CKD cognitive impairment. The intersection of drug and disease targets was taken to identify common targets, and a protein-protein interaction (PPI) network was constructed to screen key targets. Gene Ontology (GO) functional enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway analysis were performed and visualized. Finally, molecular docking technology was used to validate the binding stability between the drug components and key targets. Results: After screening, a total of 2 active ingredients from Pueraria Lobata were obtained, and 96 drug-disease common targets were identified. PPI analysis indicated that CASP3, PPARG, EGFR, PTGS2, and ESR1 are core targets for the drug-disease interaction. GO and KEGG analyses revealed that the primary mechanisms by which Pueraria Lobata improves CKD cognitive impairment involve the regulation of processes such as cell apoptosis and serotonin synapses. Molecular docking further confirmed the binding stability of Pueraria Lobata components with the core targets. Conclusion: Pueraria Lobata may improve CKD cognitive impairment through multiple components, targets, and multi-level pathways, with beta-sitosterol potentially being the key protective ingredient. This study provides a reference for subsequent basic experimental research.

Key words Pueraria Lobata active ingredients; Cognitive impairment in chronic kidney disease; Network pharmacology

慢性肾病（Chronic Kidney Disease，CKD）是一类具有高发病率、高致残/致死率的疾病，其发病率逐年上升，相关数据显示，至2020年，我国CKD患者已超过1.3亿。CKD认知障碍患者的记忆功能及语言能力下降，空间想象力受损，出现睡眠

[基金项目] 1. 无锡市卫健委青年科研项目，项目名称：基于网络药理学验证茯苓治疗慢性肾病认知障碍成分及分子机制的研究，项目编号：Q202315；2. 中西医结合老年病防治省高校重点实验室（扬州大学）项目，项目名称：基于网络药理学验证茯苓治疗慢性肾病认知障碍成分及分子机制的研究，项目编号：202537。

障碍、抑郁、焦虑等症状，给患者及其家庭带来沉重负担。因此，开发有效的药物以预防或缓解CKD诱发的认知障碍是十分必要的。

中医理论称脑为“元神之府”。脑以髓为体，其正常功能的维持依赖于脑髓充盈，而后者与肾精密切相关。当肾精不足时其无法上达至脑，以致脑髓不足亏虚，使其不能发挥正常功能，进而出现记忆力减退、反应迟缓等症状[1]。在中医学的理论中，CKD认知障碍归属于“呆病”的病症范畴，病位主要在于脑，肾精不足导致脑髓亏虚，最终引发或加剧CKD认知障碍的发生[2]。葛根为豆科葛属植物野葛的干燥根，在多种传统中医典籍中均有记录。葛根主消渴，清风寒，身大热，具有升阳解肌、通经活络、生津解毒等功效[3]。现代药理学研究也表明，葛根含有多种有效活性成分，对心脑血管系统具有极强保护作用。

本研究利用网络药理学方法，筛选葛根治疗CKD认知障碍的活性成分及关键靶点，并利用分子对接技术验证活性成分与关键靶点的稳定性，以期为CKD认知障碍的防治提供新的策略。

1 研究方法

1.1 葛根成分筛选及相关靶点获取

葛根的成分信息从TCMSP（https://tcmspw.com/tcmsp.php）获取，并使用药物类药性（DL）阈值≥0.18，口服生物利用度（OB）阈值≥30，血脑屏障透过率（BBB）≥－0.3进行筛选。筛选后的成分输入到TCMSP和SwissTarget-Prediction（http://www.swisstargetprediction.ch）数据库中进行靶点预测。合并预测的靶点后，去除重复项，并将靶基因校准为官方基因名称。CKD认知障碍的靶点从GeneCard数据库、OMIM数据库和TTD数据库获取。整合并去除重复值后，得到最终结果。

1.2 构建蛋白质－蛋白质相互作用（PPI）网络

将葛根和CKD认知障碍的靶点整合并去除重复项，然后导入STRING数据库（https://string-db.org）构建PPI网络，并得出与蛋白质相互作用能力相关的PPI分数。将PPI数据导入Cytoscape软件分析蛋白质网络，并按度数降序可视化。

1.3 KEGG通路和GO富集分析

将靶点信息导入DAVID v6.8平台（https://david. ncifcrf.gov），利用“功能注释”功能进行KEGG信号通路和GO功能富集分析，筛选出$P < 0.05$的结果。然后对KEGG信号通路和GO富集分析结果进行可视化和绘图。

1.4 构建“中药—活性成分—关键靶点—信号通路—疾病”网络

使用Cytoscape软件可视化葛根、活性成分、核心靶点和CKD认知障碍之间的关系。构建“中药—活性成分—关键靶点—信号通路—疾病”网络，以表明各成分与治疗CKD认知障碍的相关性。

1.5 分子对接

通过分子对接以预测葛根活性成分与关键靶点之间的结合模式和亲和力。葛根活性成分的结构数据从TCMSP数据库获取，而靶蛋白的晶体结构从PDB数据库（https://www.rcsb.org）获取。使用AutoDock Vina进行了分子对接模拟，随后利用PyMOL对结合相互作用进行了可视化和分析。结合能越低的构象代表最稳定的配体－受体复合物。

2 结果

2.1 葛根活性成分筛选及药物－疾病靶点获取

通过TCMSP数据库检索葛根，获取了葛根活性成分共18种，通过OB > 30，DL > 0.18，BBB > －0.3进行筛选，共获得了两种活性成分，分别是Formononetin和Beta-Sitosterol。随后通过TCMSP数据库及SwissTarget-Prediction数据库获取了上述两种活性成分的靶点信息，经过合并去除重复靶点后，共获取了96个靶点。疾病靶点信息是分别在GeneCard数据库、OMIM数据库和TTD数据库中筛选获取的，经过合并去除重复值后，共获取了7 001个疾病靶点。将药物靶点与疾病靶点取交集，获得共同靶点共96个。

2.2 PPI网络构建

将上述筛选出的共同靶点导入到STRING数据库构建了蛋白质－蛋白质相互作用（PPI）网络，随后将结果导入Cytoscape软件进行分析和可视化：节点形状越大、颜色越突出，表明该节点的度值越高，在网络中具有更多的生物学功能，更有可能被用作核心靶点。按度值排名前五的靶点依次为CASP3、PPARG、EGFR、PTGS2和ESR1。

2.3 GO富集分析

将药物－疾病共同靶点导入DAVID数据库中进行了GO基因富集分析。以$P < 0.05$为标准进行筛选，并选取富集程度最显著的前15个进行展示。葛根治疗CKD认知障碍的生物过程（BP）主要集中于对异生物质刺激的反应、对兴奋性突触后电位调节以及对雌二醇的调节反应等过程；在细胞成分（CC）分析中，其作用主要集中于突触前膜与突触后膜。分子功能（MF）则主要包括调节RNA聚合酶Ⅱ转录因子活性、酶之间绑定结合、神经递质受体活性等方面。

2.4 KEGG富集分析

通过DAVID数据库进一步进行了KEGG基因富集分析。结

果显示，葛根改善CKD认知障碍的主要机制涉及调节细胞凋亡、血清素突触、类固醇激素合成、催乳素信号通路以及p53信号通路等过程。

2.5 “中药—活性成分—靶点—信号通路—疾病”网络构建

以上述分析为基础，使用Cytoscape软件构建了“中药—活性成分—靶点—信号通路—疾病”网络。通过该网络分析，在葛根的两种活性成分中，β-sitosterol与药物－疾病靶点及信号通路间有着更多的连接，表明β-谷甾醇可能在葛根改善CKD认知障碍中发挥着更大的作用。

2.6 分子对接

在本研究中，使用分子对接技术验证了葛根两种活性成分与核心靶点（Degree排名前5）的结合能力，相比Formononetin，β-sitosterol与核心靶点的结合能更低，表明β-sitosterol可能是葛根改善CKD认知障碍的主要活性成分。

3 讨论

慢性肾病是一种常见的慢性疾病，其患病人数众多且发病率逐年上升。CKD认知障碍是慢性肾病患者常见的并发症，主要表现为记忆力减退、语言能力下降、空间想象力受损，甚至出现睡眠障碍、抑郁焦虑等症状，给患者及其家庭带来沉重负担。

葛根是一种常见中药材，研究表明其对神经系统具有很强的保护作用。本研究通过网络药理学验证了葛根治疗CKD认知障碍的成分及作用机制[4]，筛选出了葛根的活性成分2种，分别是Formononetin和Beta-Sitosterol。Formononetin是类黄酮家族的一种植物雌激素成员，研究表明Formononetin可通过减少大脑炎症、调节大脑糖脂代谢改善糖尿病导致的认知障碍[5]。Beta-Sitosterol是葛根中另一种天然植物甾醇，其可通过降低海马氧化应激、降低神经元凋亡并参与调节胶质细胞介导的炎症反应来发挥神经保护作用[6-8]。

在本研究中，通过PPI的构建，筛选出了Degree排名靠前的5个靶点，分别为CASP3、PPARG、EGFR、PTGS2和ESR1，它们可能是葛根改善CKD认知障碍作用中的关键分子。现有研究表明葛根的两种活性成分均与上述核心靶点存在直接关联，表明这两种成分在改善CKD认知障碍中的关键作用。此外，这些关联性在分子对接结果中被进一步证实，葛根的两种活性成分均与上述核心靶点存在稳定的结合，尤其是Beta-Sitosterol，表明其在葛根改善CKD认知障碍中可能发挥更关键的作用。

4 结论

综上所述，本研究基于网络药理学解析了葛根改善CKD认知障碍的关键成分与作用机制，葛根可能是通过调节CASP3、PPARG、EGFR、PTGS2和ESR1等关键分子，对大脑的突触传递、激素受体合成等过程产生保护作用，从而改善CKD认知障碍。但是值得注意的是，网络药理学与分子对接技术虽可有效预测药物的潜在作用机制，但这类方法的研究结论主要依托数据库分析与计算机模拟完成，未来仍需进一步实验验证以明确葛根及Beta-Sitosterol在改善CKD认知障碍中的作用。

参考文献

[1]万明珠,刘超,任路,等.“肾脑相济”电针疗法对帕金森病模型小鼠影响[J].辽宁中医药大学学报,2018,20(12):141-144.

[2]吕偌偌,陈曦,杜佳鸿,等.基于网络药理学探究桃仁—柴胡治疗认知障碍的作用机制[J].人参研究,2025,37(1):52-59.

[3]郑崇玲,袁有才,郭珍,等.葛根防治脑小血管病作用机制研究进展[J].山东中医杂志,2025,44(12):1394-1400.

[4]齐东皓,马欢,陈媛媛,等.葛根素治疗血管性痴呆作用机制研究进展[J].中国中药杂志,2023,48(23):5993-6002.

[5]FU X, QIN T, YU J, et al.Formononetin Ameliorates Cognitive Disorder via PGC-1α Pathway in Neuroinflammation Conditions in High-Fat Diet-Induced Mice[J].CNS & Neurological Disorders - Drug Targets,2019,18(7):566-577.

[6]WANG J, WANG L, ZHOU J, et al. The protective effect of formononetin on cognitive impairment in streptozotocin (STZ)-induced diabetic mice[J].Biomedicine & Pharmacotherapy,2018,106:1250-1257.

[7]YADAV S, AGGARWAL P, KHAN F, et al.β-sitosterol Protects against Aluminium Chloride-mediated Neurotoxicity[J].Current Alzheimer Research,2023,20(1):29-37.

[8]PANAYOTIS N, FREUND P A, MARVALDI L, et al. β-sitosterol reduces anxiety and synergizes with established anxiolytic drugs in mice[J].Cell Reports Medicine,2021,2(7):100281.

（本文编辑 王 冬）

