

基于网络药理学方法探讨丹皮酚原苷改善阿尔茨海默病的作用机制

曹享尧*, 李 顶, 裴宇超, 孙健博, 徐嘉乐, 王昱翔#

邵阳学院普爱医学院, 湖南 邵阳

收稿日期: 2026年5月23日; 录用日期: 2026年6月17日; 发布日期: 2026年6月24日

摘 要

目的: 在网络药理学基础上探讨丹皮酚原苷(Paeonolide)改善阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的作用机制。方法: 利用TargetNET、SwissTargetPrediction、SuperPRED数据库筛选Paeonolide的作用靶点, 通过整合Genecard、OMIM和TTD数据库的方法挖掘AD的相关靶点, 将Paeonolide的作用靶点与AD靶点通过Venny网站获取Paeonolide作用于AD的潜在靶点, 应用STRING数据库构建蛋白质互作网络分析(PPI)网络图, 借助Cytoscape 3.7.1对PPI进行可视化并筛选核心靶点。再使用R平台进行潜在靶点功能富集分析。结果: 通过筛选得到Paeonolide抗AD潜在靶点52个, 核心靶点为HSP90AA1、NFKB1、STAT1、MAPK1、PIK3R1、CDC42等, 信号通路涉及Chemokine信号通路、AGE-RAGE信号通路、Toll样受体信号通路等。结论: 丹皮酚原苷改善AD其机制可能依赖多靶点、多通路的特性发挥对AD的改善及治疗功效。

关键词

阿尔茨海默病, 丹皮酚原苷, 牡丹酚原甙, 网络药理学, 富集分析

Mechanism of Paeonolide in Improving Alzheimer's Disease Based on Network Pharmacology

Xiangyao Cao*, Ding Li, Yuchao Pei, Jianbo Sun, Jiale Xu, Yuxiang Wang#

Pu'ai Medical School, Shaoyang University, Shaoyang Hunan

Received: May 23, 2026; accepted: June 17, 2026; published: June 24, 2026

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 曹享尧, 李顶, 裴宇超, 孙健博, 徐嘉乐, 王昱翔. 基于网络药理学方法探讨丹皮酚原苷改善阿尔茨海默病的作用机制[J]. 临床医学进展, 2026, 16(6): 1826-1834. DOI: 10.12677/acm.2026.1662401

Abstract

Objective: To explore the mechanism of paeonolide in ameliorating Alzheimer's disease (AD) based on network pharmacology. **Methods:** Targets of paeonolide were screened using the TargetNET, SwissTargetPrediction and SuperPRED databases. AD-related targets were retrieved by integrating the GeneCards, OMIM and TTD databases. The overlapping potential targets of paeonolide against AD were obtained via the Venny platform. A protein-protein interaction (PPI) network was constructed using the STRING database, visualized with Cytoscape 3.7.1, and core targets were screened. Functional enrichment analysis of the potential targets was performed using the R platform. **Results:** A total of 52 potential targets of paeonolide against AD were identified, with core targets including HSP90AA1, NFKB1, STAT1, MAPK1, PIK3R1 and CDC42. The main signaling pathways involved the chemokine signaling pathway, AGE-RAGE signaling pathway, and Toll-like receptor signaling pathway. **Conclusion:** Paeonolide may ameliorate and treat AD through a multi-target and multi-pathway regulatory mechanism.

Keywords

Alzheimer's Disease, Paeonolide, Network Pharmacology, Enrichment Analysis

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

阿尔茨海默病(AD)作为 21 世纪全球公共卫生领域的重大挑战, 在全球人口老龄化进程加速的今天, 其致病机制尚未完全明确[1]。系列研究表明, 阿尔茨海默病在 ≥ 65 岁人群中患病率达 5%~8% [2], AD 已经成为一种起病隐匿、进展不可逆的最常见的神经系统变性疾病。我国已进入严重的老龄化阶段, 60 岁及以上人口占总人口的 19.8% (约 2.8 亿人), AD 成为威胁我国城乡居民的重大疾病问题, 我国的 AD 病例占全球总数的 25.5% (约 1314 万例) [3], AD 严重影响患者的认知功能并导致患者的生活质量下降, 且给家庭和社会医疗保障服务和社会医疗资源造成极大压力。AD 主要以进行性的认知功能障碍和精神与行为异常为主要临床表现, 其核心病理特征表现为 Tau 蛋白的过度磷酸化导致神经原纤维缠结(NFTs)另一病理特征为 β -淀粉样蛋白(A β)的异常沉积并形成神经炎性斑(NPs) [4]。

牡丹皮(Moutan Cortex), 简称“丹皮”, 载于《神农本草经》, 是毛茛科植物牡丹 *Paeonia suffruticosa* Andr. 的干燥根皮, 具有清热凉血、活血化瘀的功效, 为中医临床极为常用的清热凉血、活血化瘀药[5]。牡丹皮中含有多种化学成分, 主要有苯乙酮类、萜类及其苷类、有机酸类等, 牡丹皮中主要的化学物质是以丹皮酚(Paeonol)为代表的苯乙酮类化合物, 还包括丹皮酚原苷[6]等。

丹皮酚可通过减少海马及皮质内淀粉样斑块沉积, 并可降低脑内的异常神经元放电活动和抑制海马神经元凋亡[7], 丹皮酚能改善引起大鼠记忆力和学习能力的下降, 延缓 AD 的发展[8]。丹皮酚能够显著缓解 AD 大鼠的学习、记忆能力受损的同时提高海马组织中 Nr2 的核转位、HO-1 的表达, 并且明显改善 A β 诱导的氧化应激损伤, 王珊等人的系列研究证实, 丹皮酚具备缓解乃至治疗阿尔茨海默病的作用 [9], 丹皮酚原苷(又名牡丹酚原苷)作为另一种牡丹皮中的苯乙酮类化合物, 目前仅有对其调控成骨细胞等相关机制的初步研究[10], 对神经系统疾病的相关研究尚不系统, 其作用机制尚不明确。深入探究丹皮

酚原苷对完善牡丹皮药效物质基础、开发新型制剂具有重要科学意义与应用价值。

2. 方法

2.1. Paeonolide 的靶点预测

通过 Pubchem 数据库获取 Paeonolide 的简化分子线性输入规范(SMILES), 并通过 TargetNet (<http://targetnet.scbdd.com/>)、SwissTargetPrediction (<https://swisstargetprediction.ch/>) 和 SuperPred (<https://prediction.charite.de/>)数据库按照 $P > 0$ 的限定条件获取 Paeonolide 在人体内相关的所有预测靶标。对所有数据库的检索结果合并。获取结果后通过 Uniprot 数据库(<https://www.uniprot.org/>)对获取到的蛋白靶点进行规范化命名。

2.2. AD 相关的靶点筛选

以“Alzheimer's disease”为关键词, 运用 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)、OMIM (<https://omim.org/>)、TTD (<https://db.idrblab.net/ttd>)数据库中挖掘 AD 的相关靶点, 合并 3 个数据库的检索结果, 去重后得到 AD 相关的疾病靶点。

2.3. Paeonolide 与 AD 的潜在相互作用靶点筛选

利用 Venny 平台(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>)对检索出的 Paeonolide 相关靶点和 AD 的疾病靶点取交集并绘制韦恩图, 交集靶点被视为 Paeonolide 改善 AD 的共同潜在靶点。

2.4. 蛋白质相互作用网络(PPI)分析

将共同潜在靶点导入 STRING 数据库(<https://cn.string-db.org/>), 设置物种为“Homo sapiens”, 绘制 PPI 网络, 清除无关联靶点, 其他参数保持不变。将相互作用的结果文件保存并导入 Cytoscape 3.7.1 软件进行可视化, 通过 Network Analyzer 插件进行网络特征分析, 根据节点度值(Degree)排序, 构建 Paeonolide 与 AD 的 PPI 图。节点连接度(Degree)值的高低代表其在 PPI 中的重要性, 节点的颜色深浅代表(Degree)值的高低, 节点连接度越大代表相互联系越多, 以节点连接度的大小作为筛选核心靶点的指标, 并通过 Cytoscape 中 Hubba 插件筛选核心靶点。

2.5. 基因本体论(Gene Ontology, GO)分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析

信号通路是药物开发与研究的重要组成部分[11]。为了进一步明确 Paeonolide 与 AD 的共同潜在靶点的生物学和分子学功能, 将共同潜在靶点整理成文本文件, 并通过 R 平台进行 Paeonolide 改善 AD 潜在靶点的 GO 功能与 KEGG 通路富集分析($P < 0.01$)。对结果进行注释后通过 R 平台绘制 GO 和 KEGG 富集分析气泡图。

3. 结果

3.1. Paeonolide 活性成分的获取与筛选及作用靶点结果

通过筛选得到 Paeonolide 中可预测到靶点的活性成分, 活性成分作用靶点 150 个。

3.2. Paeonolide 治疗 AD 潜在靶点

在 GeneCards、OMIM 和 TTD 数据库数据筛选去重得到 AD 共 1292 个潜在靶点。Paeonolide 作用靶点与 AD 疾病靶点的共同潜在靶点 52 个(见图 1)。

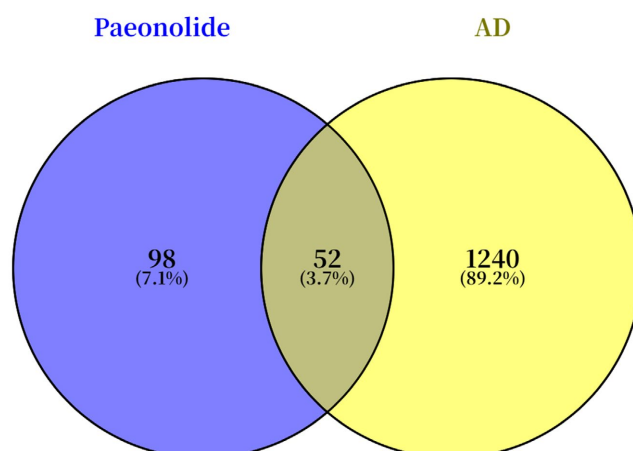


Figure 1. Venn diagram of action targets of Paeonolide and AD-related disease targets
图 1. Paeonolide 活性成分作用靶点与 AD 疾病相关靶点韦恩图

3.3. 蛋白质互作网络(PPI)分析结果

该网络共包含网络节点 52 个, 144 条边, 平均节点度值为 5.54。将文件导入 Cytoscape 3.7.1 软件, 根据 Degree 值大小, 对潜在靶点进行分析, 构建共同潜在靶点网络图, 见图 2; 利用 Hubba 插件, 通过 MCC (Maximum Clique Centrality, 最大团中心性), 识别在最大团中具有中心性的节点, 网络分析显示, 该网络中的核心靶点基因有 HSP90AA1、NFKB1、STAT1、MAPK1、PIK3R1、CDC42 见图 3。

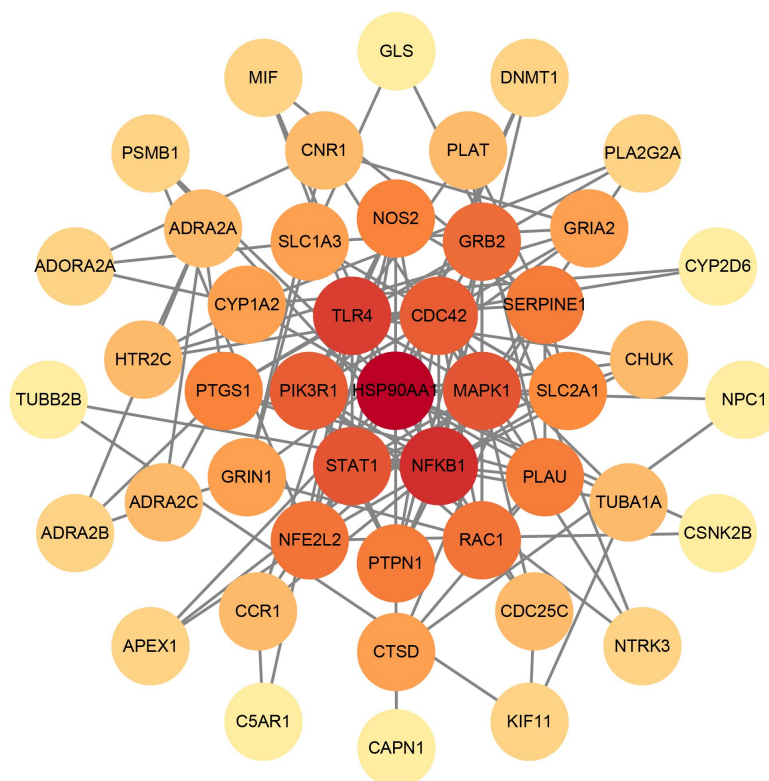


Figure 2. Protein-protein interaction (PPI) network
图 2. 蛋白质相互作用网络(PPI)图

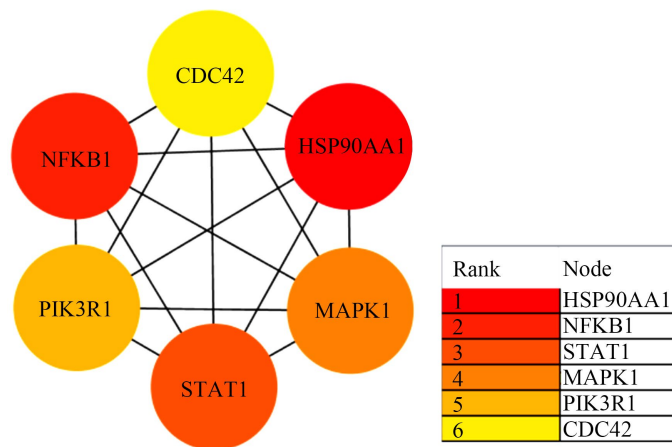


Figure 3. Interaction network of the top six core targets

图 3. 前 6 位核心靶点作用网络图

3.4. GO 及 KEGG 通路富集结果

通过对 Paconolide 改善 AD 的共同潜在靶点进行 GO 功能富集分析, 共得到结果显示共涉及 600 个条目, 其中生物学过程(BP)条目 523 项、细胞组分(CC)条目 36 项、分子功能(MF)条目 41 项, 筛选各条目排名前 10 的 GO 富集结果。其中, 生物学过程(BP)主要涉及对 MAPK 级联反应正调控(positive regulation of MAPK cascade)、外源性刺激应答(response to xenobiotic stimulus)、血液凝固(blood coagulation)等生物学过程; 细胞组分(CC)主要涉及囊泡(vesicle lumen)、胞质囊泡(cytoplasmic vesicle lumen)、分泌颗粒腔(secretory granule lumen)等成分; 分子功能(MF)主要涉及蛋白质异源二聚化活性(protein heterodimerization activity)、磷酸酶结合(phosphatase binding)、蛋白磷酸酶结合(protein phosphatase binding)等分子功能, 见图 4。

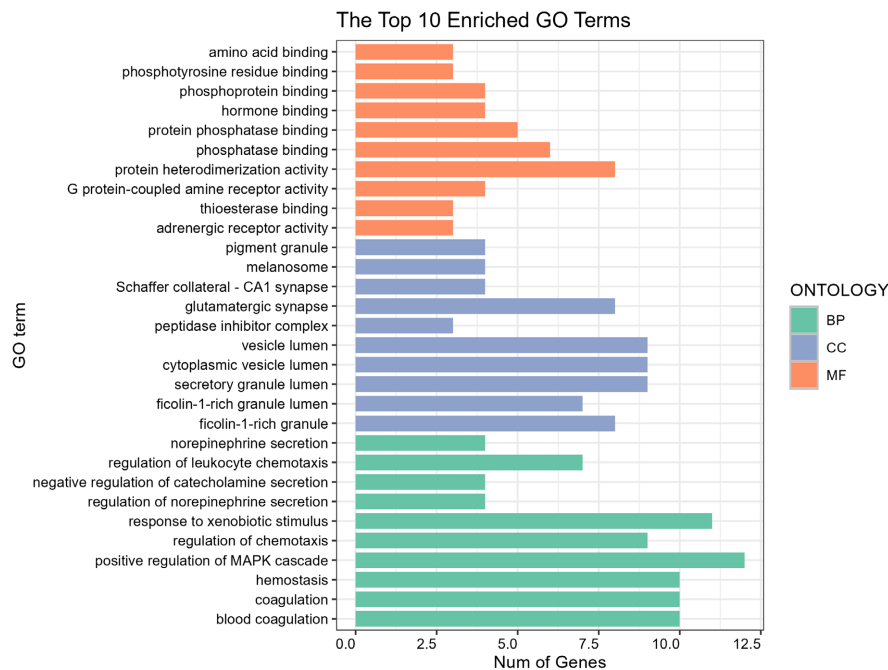


Figure 4. Gene Ontology (GO) enrichment analysis results

图 4. GO 通路富集分析结果

KEGG 通路富集分析结果显示共涉及 131 条信号通路, 根据富集因子(Rich Factor)筛选前 20 个信号通路, 主要集中在 Alzheimer disease 相关通路、Chemokine 信号通路、AGE-RAGE 信号通路、Toll 样受体信号通路等途径, 见图 5。

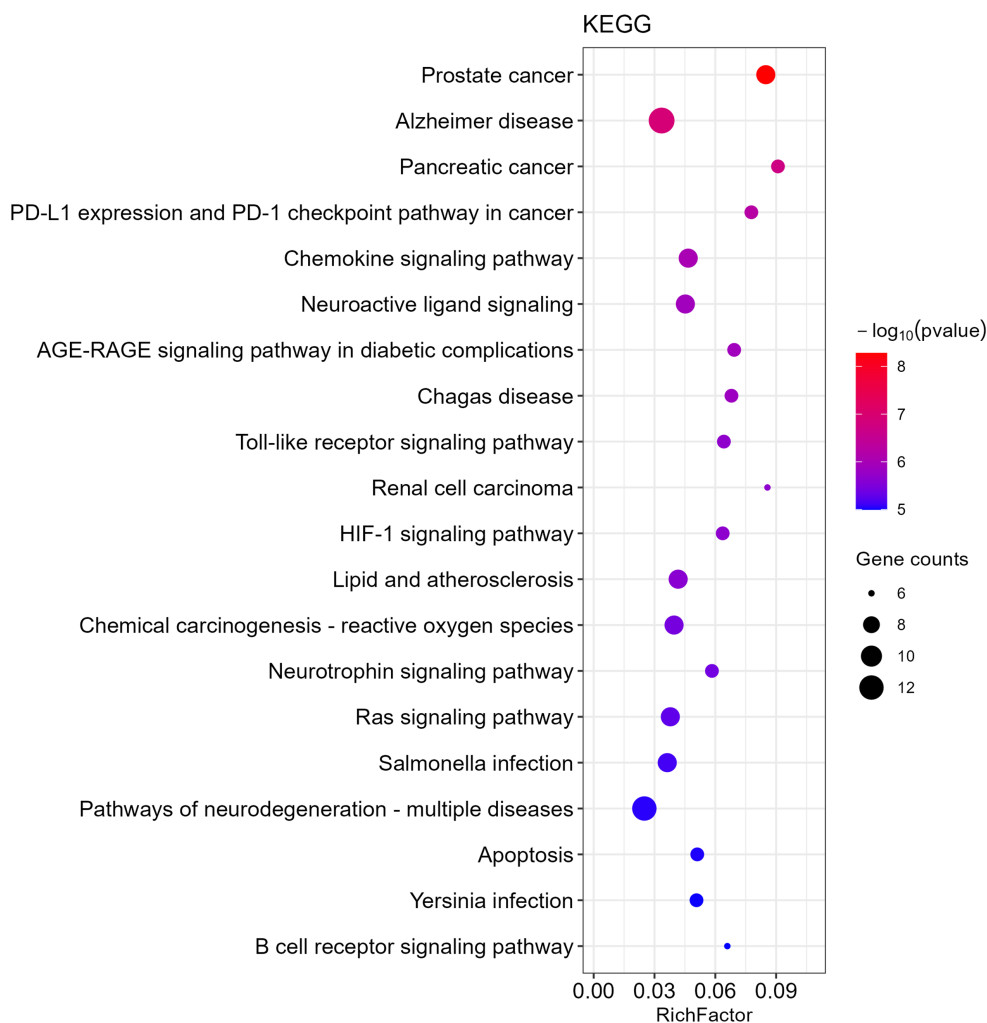


Figure 5. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis
图 5. KEGG 通路富集分析结果

4. 讨论

阿尔茨海默病(AD)作为严重的神经系统变性疾病, 其病因不明, 发病机制复杂, 发病率高, 疗效差, 涉及炎症反应、线粒体功能、胰岛素抵抗、神经细胞凋亡等多个环节[12]。全世界罹患 AD 的群体日益庞大且在当今全球老龄化的大背景下, 明确 AD 发病机制并加大改善 AD 药物的研发任重道远。

现代药理研究表明, 芍药科植物药材的牡丹的干燥根皮牡丹皮中主要活性成分被称为丹皮总苷(Total Glucosides of Moutan cortex, TGM)其由芍药苷、氧化芍药苷、牡丹酚苷、牡丹酚原苷等组成, 丹皮酚原苷作为 TGM 主要成分之一(引用), 一系列研究表明了 TGM 具有对炎症免疫反应的调节作用[13], TGM 可增强苯巴比妥抗惊厥作用[14], 一定剂量下的 TGM 可明显抑制血清 ALT 升高和脂质过氧化物的产生[15]。

本研究主要针对 TGM 中的丹皮酚原苷(Paenonolide)采用了网络药理学策略, 预测并分析 Paenonolide

干预阿尔茨海默病的潜在靶点及信号通路,从分子层面初步阐释其多靶点、多通路的整体调控机制,为完善 Paconolide 的药效物质基础及后续实验研究提供理论依据。

研究结果共获得 Paconolide 潜在作用靶点 150 个,AD 疾病相关靶点 1292 个,二者交集得到 52 个共同靶点,提示 Paconolide 可能通过这些关键靶点发挥抗 AD 作用,具有多靶点协同起效的特点。

蛋白质相互作用(PPI)网络分析显示,核心靶点集中为 HSP90AA1、NFKB1、STAT1、MAPK1、PIK3R1、CDC42,上述基因在 AD 病理进程中均扮演重要角色,且与本研究 KEGG 通路富集结果密切相关。

HSP90 是一类重要的分子伴侣,调控细胞内蛋白质的正确折叠[16]其可与其辅伴侣蛋白协同调控 tau 蛋白的磷酸化与去磷酸化[17],研究发现 HSP90AA1 与神经元、星形胶质细胞及小胶质细胞存在共定位,与 tau 蛋白共定位,HSP90AA1 的表达失衡可能会通过作用于小胶质细胞而导致阿尔茨海默病患者的神经突退化[18]。结合本研究的 KEGG 通路富集结果推测 HSP90AA1 与 AGE-RAGE 信号通路存在直接调控关联——AGE-RAGE 通路可介导氧化应激与慢性炎症,促进 A β 沉积与神经元损伤,而 HSP90AA1 的表达异常会进一步激活 AGE-RAGE 通路的下游炎症因子如 NFKB1,并加剧神经炎症反应;另一方面,Paconolide 可能通过下调 HSP90AA1 的表达,抑制 AGE-RAGE 通路的过度激活,减少 tau 蛋白过度磷酸化与 A β 沉积,同时降低小胶质细胞活化程度,从而缓解 AD 的核心病理损伤,多项研究表明,抑制 HSP90 是减轻 tau 病理现象的潜在有效策略[19]-[21],HSP90AA1 的表达下调能够降低小胶质细胞的活化程度以及 β -淀粉样蛋白的清除效率。

NFKB1 与 STAT1 均为关键炎症调控因子,可介导小胶质细胞活化及神经炎症反应,而持续的神经炎症是驱动 AD 认知损伤的重要环节,研究表明,阿尔茨海默病患者大脑皮层中的 NF- κ B 水平升高,这与 β -淀粉样前体蛋白裂解酶的含量相关[22];MAPK1 属于丝裂原活化蛋白激酶家族,可参与 tau 蛋白异常磷酸化的调控,并介导 A β 诱导的氧化应激与神经元凋亡[23];PIK3R1 参与 PI3K/Akt 信号通路调控,与神经元存活、突触可塑性密切相关[24];上述核心靶点相互关联,共同构成 Paconolide 改善 AD 的关键调控节点,提示该化合物并非作用于单一病理环节,而是同时针对 A β 沉积、tau 过度磷酸化、神经炎症及神经元损伤等 AD 核心病理过程发挥干预效应。

GO 功能富集分析显示,Paconolide 潜在改善 AD 的生物学过程主要集中于 MAPK 级联反应正调控、外源性刺激应答、血液凝固等,细胞组分主要富集在囊泡腔、胞质囊泡腔及分泌颗粒腔,分子功能以蛋白质异源二聚化活性、磷酸酶结合、蛋白磷酸酶结合为主。MAPK 信号通路在 AD 的病程中发挥重要作用,尤其是与 A β 、tau 蛋白、神经元和胶质细胞激活等密切相关,调控该通路可减轻神经元损伤[11];NF- κ B 蛋白参与细胞对外部刺激的反应,在细胞发生炎症反应、免疫应答和其他进程中起着关键性的作用。外源性刺激应答说明 Paconolide 可能通过增强机体对病理刺激的防御能力,减轻 A β 等毒性物质造成的氧化应激与炎症损伤;而磷酸酶结合、蛋白磷酸酶结合等分子功能提示 Paconolide 可通过调控蛋白磷酸化平衡,抑制 tau 蛋白过度磷酸化[25],这与 AD 核心病理机制高度契合。

KEGG 通路富集结果显示,Paconolide 主要通过阿尔茨海默病相关通路、趋化因子信号通路、AGE-RAGE 信号通路、Toll 样受体信号通路等发挥作用。阿尔茨海默病通路直接涵盖 A β 生成、tau 磷酸化、神经元凋亡等关键事件[26],提示 Paconolide 可直接作用于 AD 特征性病理环节;AGE-RAGE 通路可介导氧化应激与慢性炎症,促进 A β 沉积与神经元损伤;Toll 样受体(TLRs)在神经炎症反应以及阿尔茨海默病、帕金森病、多发性硬化症(MS)等神经退行性疾病的发生发展过程中发挥重要作用,抑制 Toll 样受体可能成为预防由多种炎症标志物介导的神经退行性疾病的主要治疗策略[27]。上述通路相互交叉、协同作用,共同构成 Paconolide 改善 AD 的分子调控网络,体现其“抗炎、抗氧化、抑制 tau 磷酸化、保护神经元”的潜在药理效应。

始载于《神农本草经》的牡丹皮善于清透阴分伏热,有退虚热之功效,又是治疗阴虚内热、无汗骨

蒸的重要药物[28], 其具有清热凉血、活血化瘀之功效[29], 现代药理研究表明, 牡丹皮具有抗病原微生物、抗炎、镇痛、镇静、调节免疫、降血糖等作用[30]。丹皮酚作为牡丹皮的代表性活性成分, 其改善 AD 的作用已被多项研究证实, 可通过减少 A β 沉积、抑制神经元凋亡、激活 Nrf2/HO-1 通路减轻氧化应激损伤等方式发挥神经保护作用[9]。

通过对本研究中丹皮酚原苷的研究结果对丹皮酚对阿尔茨海默病治疗作用的研究结果进行对比分析, 二者在抗 AD 的作用机制上既有共同点, 又存在显著差异。首先, 二者均以多靶点、多通路的模式发挥作用, 核心均以抑制 tau 过度磷酸化与减轻神经炎症等环节为主。差异主要体现在核心靶点不同, 如丹皮酚的核心靶点以 Nrf2 等为主[9], 而本研究的丹皮酚原苷的核心靶点为 HSP90AA1、NFKB1、STAT1 等, 在丹皮酚抗 AD 的研究中尚未被列为核心靶点, 这提示丹皮酚原苷可能通过不同于丹皮酚的靶点调控模式发挥作用; 这一差异也体现了丹皮酚原苷的独特价值, 也进一步说明牡丹皮治疗 AD 的药效物质基础是多成分协同作用的结果。

本研究发现, 丹皮酚原苷作为牡丹皮中另一重要苯乙酮类成分, 拥有独立且丰富的抗 AD 靶点与通路, 提示其可能是牡丹皮治疗 AD 的重要药效物质之一, 现有研究对其关注不足, 存在较大挖掘空间。本研究基于数据库与生物信息学分析, 虽可预测 Paeonolide 改善 AD 的潜在机制, 但仍存在一定局限性: 关于 Paeonolide 改善 AD 缺乏体内外实验验证; 靶点与通路的相互作用仍需进一步分子实验验证。后续可围绕 HSP90AA1、NFKB1、MAPK1 等核心靶点, 开展细胞与动物实验, 验证 Paeonolide 对 A β 沉积、tau 磷酸化、神经炎症及认知功能的影响, 进一步明确其作用靶点与分子机制, 为开发牡丹皮来源的抗 AD 新型候选药物奠定基础。

5. 结论

综上所述, 本研究通过网络药理学方法初步阐明, Paeonolide 改善 AD 的作用机制可能是通过其活性成分调控 HSP90AA1、NFKB1、STAT1、MAPK1、PIK3R1、CDC42 等核心靶点, 干预趋化因子信号通路、AGE-RAGE 信号通路、Toll 样受体信号通路等关键信号通路, 可能从缓解氧化应激、降低炎症损伤及增强机体对病理刺激的防御能力等多个方面协同作用, 发挥对 AD 的改善效果。后续研究将聚焦核心靶点和信号通路, 通过体内外实验进一步验证其作用机制, 为 Paeonolide 的临床应用和进一步开发提供更坚实的科学依据, 为后续阐释牡丹皮整体药效提供新的科学支撑。

基金项目

湖南省省级大学生创新训练项目(S202310547041)。

参考文献

- [1] 王普云, 王彩霞, 贾艳红, 等. 阿尔茨海默病发病机制研究进展[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2026, 26(2): 161-168.
- [2] Ji, Q., Chen, J., Li, Y., Tao, E. and Zhan, Y. (2024) Incidence and Prevalence of Alzheimer's Disease in China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Epidemiology*, **39**, 701-714. <https://doi.org/10.1007/s10654-024-01144-2>
- [3] Zhi, N., Ren, R., Qi, J., Liu, X., Yun, Z., Lin, S., et al. (2025) The China Alzheimer Report 2025. *General Psychiatry*, **38**, e102020. <https://doi.org/10.1136/gpsych-2024-102020>
- [4] Long, J.M. and Holtzman, D.M. (2019) Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. *Cell*, **179**, 312-339. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.09.001>
- [5] 李媛媛, 郑艳, 黄军祥, 等. 牡丹皮的综合利用现状与产业发展分析[J]. 现代中药研究与实践, 2012, 26(4): 83-85.
- [6] 张树蓉, 赵宏苏, 佟沫儒, 等. 牡丹皮化学成分、药理作用及其质量标志物(Q-Marker)的预测分析[J]. 中草药, 2022, 53(16): 5215-5224.
- [7] 郑薇薇, 夏俊博, 林晓宇. 丹皮酚对 APP/PS1 阿尔茨海默病小鼠的治疗作用[J]. 沈阳药科大学学报, 2021, 38(4):

- 401-407.
- [8] 周丽. 丹皮酚减轻 β -淀粉样蛋白在 AD 脑内的炎性损伤及其机制研究[D]: [硕士学位论文]. 长沙: 中南大学, 2014.
- [9] 王珊, 褚红珊, 生晓娜, 等. 丹皮酚通过激活 Nrf2/HO-1 通路改善阿尔茨海默病大鼠海马组织的氧化应激损伤[J]. 脑与神经疾病杂志, 2019, 27(12): 740-743.
- [10] Park, K., Lee, J.Y., Cho, M., Hong, J.T. and Yun, H. (2021) Paeonolide as a Novel Regulator of Core-Binding Factor Subunit Alpha-1 in Bone-Forming Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 4924. <https://doi.org/10.3390/ijms22094924>
- [11] 姜欢宁, 周妍妍, 王琪, 等. 中医药干预 MAPK 信号通路防治阿尔茨海默病的研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2025, 41(9): 1823-1831.
- [12] 冒春燕, 房荣华, 丛辉. 阿尔茨海默病的发病机制及诊疗的研究进展[J]. 江苏医药, 2025, 51(3): 300-304.
- [13] 徐叔云, 沈玉先, 许杜娟, 等. 白芍总甙和丹皮总甙对松果腺调节炎症免疫反应的影响[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 1994(3): 165+161-164.
- [14] 王瑜, 明亮, 岑德意, 等. 丹皮总甙抗实验性癫痫的研究[J]. 中国药理学通报, 1997(3): 78-80.
- [15] 戴俐明, 高本波, 徐叔云. 丹皮总甙肝保护作用的研究[J]. 中国药理学通报, 1994(1): 58-60.
- [16] Ou, J.R., Tan, M.S., Xie, A.M., Yu, J.T. and Tan, L. (2014) Heat Shock Protein 90 in Alzheimer's Disease. *BioMed Research International*, **2014**, Article ID: 796869. <https://doi.org/10.1155/2014/796869>
- [17] Bohush, A., Bieganowski, P. and Filipek, A. (2019) Hsp90 and Its Co-Chaperones in Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 4976. <https://doi.org/10.3390/ijms20204976>
- [18] Astillero-Lopez, V., Villar-Conde, S., Gonzalez-Rodriguez, M., Flores-Cuadrado, A., Ubeda-Banon, I., Saiz-Sanchez, D., et al. (2024) Proteomic Analysis Identifies HSP90AA1, PTK2B, and ANXA2 in the Human Entorhinal Cortex in Alzheimer's Disease: Potential Role in Synaptic Homeostasis and A β Pathology through Microglial and Astroglial Cells. *Brain Pathology*, **34**, e13235. <https://doi.org/10.1111/bpa.13235>
- [19] Lee, V.M.-, Brunden, K.R., Hutton, M. and Trojanowski, J.Q. (2011) Developing Therapeutic Approaches to Tau, Selected Kinases, and Related Neuronal Protein Targets. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **1**, a006437. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006437>
- [20] Blair, L.J., Sabbagh, J.J. and Dickey, C.A. (2014) Targeting Hsp90 and Its Co-Chaperones to Treat Alzheimer's Disease. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, **18**, 1219-1232. <https://doi.org/10.1517/14728222.2014.943185>
- [21] Campanella, C., Pace, A., Caruso Bavisotto, C., Marzullo, P., Marino Gammazza, A., Buscemi, S., et al. (2018) Heat Shock Proteins in Alzheimer's Disease: Role and Targeting. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article No. 2603. <https://doi.org/10.3390/ijms19092603>
- [22] Vazquez-Coto, D., Perez-Oliveira, S., Menéndez-González, M., Coto, E. and Álvarez, V. (2025) Assessing the Association between Common Functional Nuclear Factor Kappa-B Gene Polymorphisms (NFKB1, NFKBIZ, NFKBIA) and Alzheimer's Disease. *Behavioural Brain Research*, **476**, Article ID: 115264. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2024.115264>
- [23] Deng, Y., Zhang, J., Sun, X., Ma, G., Luo, G., Miao, Z., et al. (2020) miR-132 Improves the Cognitive Function of Rats with Alzheimer's Disease by Inhibiting the MAPK1 Signal Pathway. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **20**, Article No. 159. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9288>
- [24] Li, H., Liu, H., Lutz, M.W. and Luo, S. (2023) Novel Genetic Variants in TP37, PIK3R1, CALM1, and PLCG2 of the Neurotrophin Signaling Pathway Are Associated with the Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, **91**, 977-987. <https://doi.org/10.3233/jad-220680>
- [25] Soria-Tobar, L., Ouro-Corredera, D., Roman-Valero, L., Hernández, F., Millán, J.L., Álvarez-Castelao, B., et al. (2026) Neuronal Alkaline Phosphatase Promotes the Spread of Tau-Induced Pathology, and Its Blockade Prevents Neurodegeneration and Memory Loss. *Neurotherapeutics*, **23**, e00869. <https://doi.org/10.1016/j.neurot.2026.e00869>
- [26] Limviphuvadh, V., Tanaka, S., Goto, S., Ueda, K. and Kanehisa, M. (2007) The Commonality of Protein Interaction Networks Determined in Neurodegenerative Disorders (NDDs). *Bioinformatics*, **23**, 2129-2138. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btm307>
- [27] Dabi, Y.T., Ajagbe, A.O. and Degechisa, S.T. (2023) Toll-Like Receptors in Pathogenesis of Neurodegenerative Diseases and Their Therapeutic Potential. *Immunity, Inflammation and Disease*, **11**, e839. <https://doi.org/10.1002/iid3.839>
- [28] 钟赣生. 中药学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021: 132.
- [29] 国家药典委员会. 中国药典[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 160-161.
- [30] 王云. 牡丹皮有效成分药理及分析方法研究进展[J]. 亚太传统医药, 2016, 12(16): 63-64.