

神仙粥的研究进展及其抗衰老的网络药理学分析

王 丹^{1,2,3}, 刘永琦^{1,2}, 张文广³, 贾春艳³, 张云鹤³, 李 芸^{3*}

(1. 甘肃中医药大学, 甘肃省中医方药挖掘与创新转化重点实验室, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃中医药大学敦煌医学与转化教育部重点实验室, 甘肃 兰州 730000; 3. 甘肃中医药大学药学院, 甘肃 兰州 730000)

摘要: 神仙粥是敦煌遗书 P. 3810《呼吸静功妙诀》后附的修炼养生方, 具有抗衰老、改善老年痴呆症、调节免疫的药理作用, 以及缓解腰痛, 缓解慢性疲劳的临床功效。本文对神仙粥研究进展进行综述的同时, 基于网络药理学建立神仙粥“关键活性成分-核心靶点-重要通路”的网络图, 对靶点的基因功能和通路进行富集, 从而探讨神仙粥抗衰老可能的作用机制。通过 TCMS 数据库以及查阅文献, 经 SwissADME 筛选, 得到神仙粥活性成分 23 种活性成分和相应靶基因 103 个。从 GeneCards 数据库中筛选出衰老相关靶点 856 个, 取交集得到神仙粥与衰老共有靶点 45 个。基于 DAVID 数据库, 进行 GO 功能分析与 KEGG 通路富集分析, 结果表明, 神仙粥抗衰老的机制可能是通过调节 NF- κ B、MAPK、PI3K-Akt、Wnt、HIF-1 等信号通路发挥作用。

关键词: 神仙粥; 化学成分; 药理作用; 临床应用; 抗衰老; 网络药理学

中图分类号: R284.1; R966

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2022)07-2234-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.07.029

衰老是生物体组织、器官以及细胞功能随时间而逐渐丧失的过程^[1]。截至 2020 年 11 月 1 日, 我国 60 岁及以上老年人口已达到 2.64 亿人, 占总人口的 18.7%^[2]。随着人口老龄化的加剧, 衰老以及相关疾病成为研究的热点。近年来, 中药抗衰老研究取得了一定进展^[3]。神仙粥是敦煌遗书 P. 3810《呼吸静功妙诀》后附的修炼养生方, 现藏于法国巴黎国家图书馆^[4], 记载:“神仙粥: 山药蒸熟, 去皮, 一斤, 鸡头实半斤, 煮熟去谷, 捣为末, 入粳[米]半升, 慢火煮成粥, 空心食之。或韭(韭)子末二、三两在内, 尤妙, 食粥后, 用好热酒饮三盃(杯)妙, 此粥善补虚劳、益气强志, 壮元阳、止泄、精神妙。”^[5]现代研究表明, 神仙粥具有抗衰老, 改善老年痴呆症, 调节免疫等作用, 但目前其抗衰老机制仍未阐明。本文将从神仙粥单味药的化学成分、复方的药理作用和临床应用, 以及神仙粥抗衰老的网络药理学角度进行综述, 以期对神仙粥进一步的开发和利用提供参考。

1 神仙粥各单味药的现代研究

神仙粥由山药、芡实、粳米、韭菜子组成, 目前尚无关于此复方的物质基础研究报道。复方的物质基础研究, 应基于单味药的有效成分及其活性展开研究。

山药为薯蓣科植物薯蓣 *Dioscorea opposita* Thunb. 的干燥根茎, 其成分为多糖^[6]、薯蓣皂苷元^[7]、尿囊素^[8]、淀

粉^[9]、脂肪酸^[10]、蛋白质、氨基酸^[11]、山药素类化合物^[12]、微量元素^[13]等。Mckoy 等^[14]研究发现, 薯蓣皂苷元可以降低胆固醇水平 ($P<0.05$)。平静等^[15]研究发现, 山药总皂苷具有清除 DPPH 自由基和超氧阴离子的作用。山药多糖不仅具有调节免疫^[16]、抗衰老^[17]、降血糖^[18]的作用, 还具有调节血脂代谢紊乱的作用 ($P<0.05$)^[19]。樊乃境等^[20]研究发现, 山药蛋白肽能发挥免疫调节作用 ($P<0.05$), 进一步增强机体的免疫防御能力。山药的活性研究多以部位为主, 相关物质基础研究薄弱, 有待更多的学者深入研究。

芡实, 即鸡头实, 来源于睡莲科植物芡 *Euryale ferox* Salisb. 的干燥成熟种仁, 主要包括甾醇类^[21]、黄酮类^[22]、环肽类^[23]、脑苷脂类^[24]、多酚类^[25]、多糖^[26]、淀粉^[27]、脂肪酸^[28]、氨基酸^[29]、微量元素^[30]等成分。芡实多糖能提高小鼠的运动能力和心肌的抗氧化能力 ($P<0.05$)^[31], 是一种天然的抗氧化剂, 可用于食品添加剂及保健食品中^[32]。目前, 关于芡实的研究多集中在抗氧化方面, 其中发挥抗氧化作用的成分有芡实甾醇、芡实多糖、芡实黄酮等^[21,33]。

韭菜子来源于百合科植物韭菜 *Allium tuberosum* Rottl. ex Spreng 的干燥成熟种子, 主要有生物碱类^[34]、核苷类^[35]、挥发油类^[36]等成分。目前, 研究者多以韭菜子水

收稿日期: 2021-11-18

基金项目: 全国中药特色技术传承人才培养项目 (T20184828005); 教育厅高等学校产业支撑计划项目 (2020C-15)

作者简介: 王 丹 (1996—), 女, 硕士生, 从事中药炮制与制剂工艺研究。Tel: 177797515872, E-mail: 2256396549@qq.com

*通信作者: 李 芸 (1973—), 女, 博士, 教授, 从事中药化学成分分离分析、中药加工炮制工艺研究与中药大健康产品开发工作。

Tel: 13893362959, E-mail: liyunherb@163.com

提物或醇提物进行活性研究。郭奎彩等^[37]研究发现, 韭菜子总黄酮具有抗氧化作用。何娟等^[38]研究发现, 韭菜子醇提物可增加去势雄性小鼠包皮腺、精液囊的质量 ($P < 0.05$)。陶永梅等^[39]研究发现, 韭菜子水提取物具有增强小鼠耐缺氧及抗疲劳的作用 ($P < 0.05$)。于艳^[40]研究发现, 韭菜子水煎剂能增强小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬功能 ($P < 0.05$), 同时还通过促进 B 细胞增殖分化, 形成更多的抗体细胞。韩晶利等^[41]研究发现, 韭菜子水煎液可降低老年小鼠肝单胺氧化酶 B 活性 ($P < 0.05$), 其活性与年龄呈正相关, 可以作为表示生物体老化程度的标志, 提示韭菜子水煎液具有抗衰老作用。韭菜子的现代药理研究虽取得不小进展, 但其药效物质基础, 药理作用机制研究较为欠缺, 有待进一步加强。

梗米来源于禾本科植物稻 (粳稻) 的种仁, 现代研究表明, 梗米中含有淀粉^[42]、蛋白质、脂肪^[43]、氨基酸^[44]、及微量元素^[45]等成分。梗米既可以作为主食出现在餐桌上, 也可以作为中药出现在中医临床处方之中。

目前有关神仙粥中单味药的现代研究较多, 但是不能以单味药化学成分的加和表示复方的化学成分, 且在高温煎煮的过程中, 化学成分可能因高温发生改变, 也可能成分之间相互作用, 使复方成分更加复杂。

2 药理作用

2.1 抗衰老 丁高恒等^[46]以 D-半乳糖建立大鼠衰老模型, 研究神仙粥抗衰老的作用, 发现模型组大鼠的超氧化物歧化酶活性、胸腺指数和脾脏指数均低于各给药组 ($P < 0.05$), 模型组大鼠的丙二醛水平平均高于各给药组 ($P < 0.05$), 提示神仙粥具有抗衰老作用, 但目前其抗衰老机制尚不明确, 有待进一步深入研究。

2.2 抗老年痴呆症 老年痴呆症早期最常见的表现为记忆力下降, 同时也会出现空间辨识能力障碍。吴建军等^[47]以 D-半乳糖致衰老大鼠为研究对象, 通过 Morris 水迷宫系统检测平均逃避潜伏期时间和空间探索时间以及海马组织 *Bcl-2*、*Bax* 基因的表达, 研究神仙粥抗老年痴呆的作用, 发现给药组平均逃避潜伏期时间和空间探索时间均降低 ($P < 0.05$), 高剂量组 *Bcl-2* 基因表达升高 ($P < 0.05$), *Bax* 基因表达降低 ($P < 0.05$)。提示神仙粥具有抗老年痴呆的作用, 可通过调节海马组织 *Bcl-2*、*Bax* 基因表达来抑制细胞凋亡, 从而改善阿尔兹海默病模型大鼠的学习记忆能力。目前关于此方改善老年痴呆症的学习记忆能力的物质基础尚不明确, 有待进一步研究发掘。

2.3 调节免疫机制 贺恋词^[48]采用病证结合方法进行造模, 同时建立慢性疲劳综合征疾病模型和脾肾阳虚证大鼠模型, 造模成功后给予不同剂量的神仙粥。结果发现, 药膳神仙粥可降低慢性疲劳综合征脾肾阳虚证大鼠炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 水平, 并通过阻滞 NF- κ B 信号通路发挥免疫调节作用。

3 临床应用

3.1 缓解腰痛 朱海林等^[49]报道神仙粥合针刺治疗肾阳

虚型腰痛 66 例, 结果治愈 46 例, 好转 19 例, 无效 1 例, 有效率为 98.5%, 提示神仙粥对腰痛有一定的缓解作用。但该临床应用评判较为主观, 未设理化指标或对照组, 故不能确定改善腰痛的主要因素是针刺还是神仙粥, 有待进一步临床研究。

3.2 缓解慢性疲劳 慢性疲劳综合征的病机复杂, 其治疗以缓解症状为主, 且多用中医治疗, 如中医食疗和针灸等。叶艳^[50]进行补虚劳药膳神仙粥对脾肾阳虚证慢性疲劳综合征患者的干预研究, 选取了 86 例脾肾阳虚证慢性疲劳综合征患者作为研究对象, 分为对照组和试验组, 并对最终完成研究的 76 例患者采用自评评价的方法分别对疲劳情况、伴随症状、中医临床证候、负性情绪、生活质量、安全性指标等进行测评, 并评价其临床疗效。结果发现, 随着服用药膳粥周期的延长, 慢性疲劳综合征患者的疲劳得到有效缓解且伴随症状减少, 患者的脾肾阳虚证候、焦虑、抑郁症状、负性情绪得到改善, 生活质量越好。提示神仙粥对慢性疲劳有缓解作用, 能改善患者的情绪与生活质量, 具有临床推广价值。

4 网络药理学分析

4.1 活性成分及相关靶点筛选 利用中药系统药理学数据库及分析平台 TCMSP 数据库 (<https://tcmispw.com/tcmisp.php>) 检索并提取神仙粥各单味药 (山药、芡实、韭菜子、梗米) 的活性成分及相关靶点信息, 以口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$ 、类药性 (DL) ≥ 0.18 作为筛选条件, 确定山药、芡实、韭菜子的活性成分共 22 种, 其中山药 16 种, 芡实 2 种, 韭菜子 4 种。同时收集活性成分相关作用靶点, 其中山药 145 个, 芡实 23 个, 韭菜子 48 个。对于 TCMSP 中检索不到的单味药物梗米, 通过 PubMed 数据库 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) 检索, 并通过 ChemDraw 软件绘制活性成分结构图。在 SwissADME 数据库 (<http://www.swissadme.ch/>) 中预测相应结构的 ADME 参数, 以药代动力学参数胃肠吸收度为 “high” 和 DL 满足 3 项 “Yes” 为筛选标准, 筛选出 1 种活性成分, 使之与上述 TCMSP 的筛选条件统一, 再利用 SwissTargetPrediction 查找, 得到 15 个相关靶点。运用 Uniprot 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 将得到的所有靶点名称转化为正式基因名称。合并所有活性成分及靶点, 去除重复靶点后, 神仙粥活性成分可能作用的靶点为 103 个。神仙粥潜在活性成分见表 1。

4.2 衰老靶点的获取及药物-疾病交集靶点分析 在 Gene Cards 数据库 (<https://www.genecards.org/>), 以 “aging” 为关键词检索相关靶点。将检索结果按 Score 值大于等于平均数的原则进行筛选, 得到衰老的相关靶点 856 个。运用 Uniprot 数据库将得到的疾病靶点名称标准化。将上述预测的神仙粥作用靶点 103 个与疾病靶点 856 个取交集, 得到神仙粥抗衰老的潜在作用靶点共 45 个, 使用 Venny 2.1 在线工具 (<https://bioinfo.cnib.csic.es/tools/venny/>) 绘制韦恩图, 见图 1。

表 1 神仙粥活性成分

编号	活性成分	OB/%	DL	来源
MOL001559	苁茛明宁碱	30.71	0.18	山药
MOL001736	花旗松素	60.51	0.27	山药
MOL000310	脱藻素 B	61.47	0.38	山药
MOL000322	海风藤酮	54.72	0.38	山药
MOL005429	山茛醇	64.01	0.37	山药
MOL005430	山茛酮 C	59.05	0.39	山药
MOL005435	24-methylcholest-5-enyl-3beta-O-glucopyranoside_qt	37.58	0.72	山药
MOL005438	菜油甾醇	37.58	0.71	山药
MOL005440	异苦甾醇	43.78	0.76	山药
MOL000449	豆甾醇	43.83	0.76	山药
MOL005458	dioscoreside C_qt	36.38	0.87	山药
MOL000546	薯蓣皂苷元	80.88	0.81	山药
MOL005461	槲皮素	38.16	0.54	山药
MOL005463	methyleimicifugoside_qt	31.69	0.24	山药
MOL005465	AIDS180907	45.33	0.77	山药
MOL000953	CLR	37.87	0.68	山药
MOL002773	β -胡萝卜素	37.18	0.58	芡实
MOL007180	维生素 C	32.29	0.70	芡实
MOL001297	trans-gondoic acid	30.70	0.20	韭菜子
MOL001506	鲨烯	33.55	0.42	韭菜子
MOL000358	β -谷甾醇	36.91	0.75	韭菜子
MOL009154	对叶百部烯酮	53.90	0.73	韭菜子
—	(+)-3'-O-methyltaxifolin	—	—	粳米

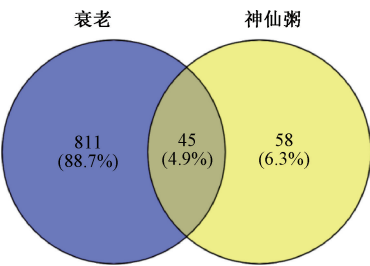


图 1 “衰老-神仙粥”韦恩图

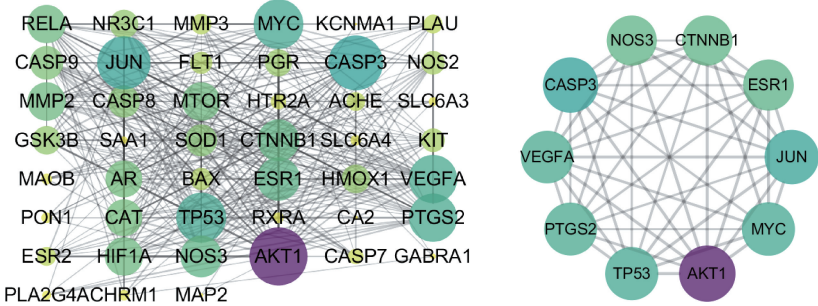


图 2 蛋白质互作网络图及蛋白质核心互作网络图

4.4 GO 富集分析和 KEGG 通路富集分析 通过 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>) 对神仙粥抗衰老的潜在作用靶点进行基因本体论 (gene ontology, GO) 富集分析和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 富集分析, 设置物种为人, 实现 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析。

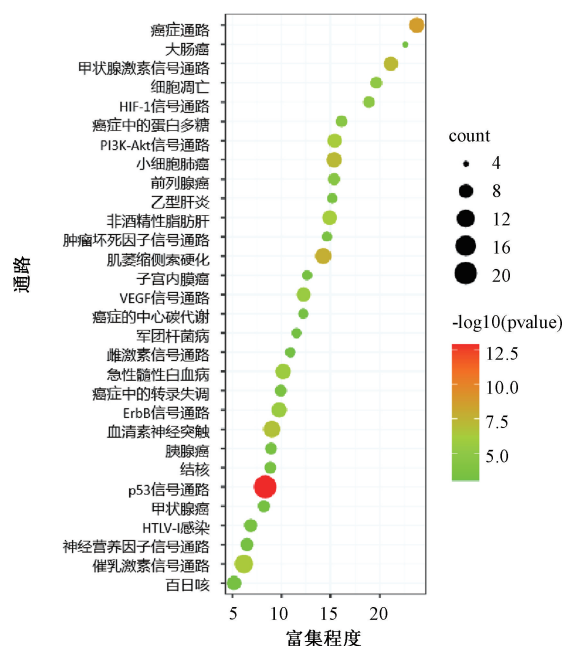
GO 分析结果均保留 $P < 0.05$ 的结果, 得到 GO 条目 244 条, 包括生物过程 (biological process, BP) 168 条, 细胞组

2236

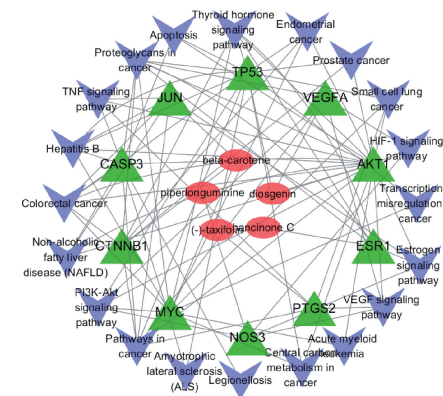
4.3 蛋白互作关系网络构建 将神仙粥抗衰老的 45 个靶点上传至 STRING 数据库, 构建蛋白互作网络。利用 Cytoscape 3.7.0 软件处理数据, 再利用内置 Network Analysis 分析网络拓扑参数, 根据度值调整节点颜色、大小, 图形越大、颜色越深, 则 degree 值越大。从蛋白互作网络图中可以发现 Akt-1、CASP3、JUN、TP53 等节点度值较高, 将排名前十的靶点作为核心靶点, 见图 2。核心靶点的基本信息见表 2。

成 (cellular component, CC) 22 条, 分子功能 (molecular function, MF) 54 条, 生物过程中排名靠前的有雌二醇反应、药物反应、缺氧反应、老化、神经元凋亡过程的正调控等; 细胞组成分析中靠前的主要是细胞溶质、空泡、蛋白质复合体、细胞外空隙、核质等; 分子功能分析靠前的主要是酶结合、蛋白质同二聚活性、类固醇激素受体活性、类固醇结合等。利用微生信网站 (<http://www.bioinformatics.com.cn/>) 根据 P 值分别列出排名前 10 的条目, 见图 3。

图 4 KEGG 富集分析



“化合物-靶点-通路”网络图



和生长,参与包括细胞凋亡和葡萄糖代谢在内的细胞过程,有研究发现在人类乳腺癌^[62]、前列腺癌^[63]和卵巢癌^[64]中均有 Akt-1 的突变,故将 Akt-1 与癌症的发生关联起来。靶向 VEGFA 通过负调节 MAPK/ERK 与 PI3K/Akt 信号通路抑制结直肠癌中的血管生成^[65]。TP53 基因是人体内重要的抑癌基因,其编码的 p53 蛋白的表达可以促进 DNA 修复、细胞周期停顿或凋亡,从而防止细胞癌变。TP53 基因突变或野生型 p53 蛋白的失活往往导致癌症发生^[66-67]。不同的染色质状态和转录调控与 TP53 和 CTNNB1 的突变状态有关,表明这些基因可能在癌变过程中诱导不同的细胞通路,涉及不同的染色质环境^[68]。Jun 蛋白对调节细胞生长、蛋白合成、细胞代谢至关重要,在抗细胞凋亡中起调节作用^[69]。

本研究从网络药理学的角度阐释了神仙粥是通过多成分-多通路-多靶点的协同作用以达到抗衰老的机制,为后续神仙粥抗衰老的物质基础以及作用机制研究提供了线索与思路。

参考文献:

- [1] 刘不悔,顾一煌,涂 玥,等.衰老的分子调控机制及中药的干预作用[J].中国中药杂志,2017,42(16):3065-3071.
- [2] 李 璐.从七普数据看我国人口老龄化[J].中国经贸导刊,2021,38(10):62-64.
- [3] 王晓萌,马 浩.抗衰老中药及其作用机制研究进展[J].亚太传统医药,2019,15(2):197-200.
- [4] 李应存,李鑫浩.敦煌道家《呼吸静功妙诀》与神仙粥的今用[C]//中华中医药学会养生康复分会第十二次学术年会暨服务老年产业研讨会论文集.北京:中华中医药学会,2014:37-39.
- [5] 谭 真.敦煌古药方《神仙粥》剖析[J].敦煌研究,1991,42(2):95-98.
- [6] 李本杰,盘 涌.山药多糖的超声波提取工艺研究[J].许昌学院学报,2021,40(5):79-83.
- [7] 张社利,许文静,张会菊,等.高效液相色谱法测定怀山药中的薯蓣皂苷元[J].理化检验(化学分册),2013,49(1):33-34;38.
- [8] 杨 帆,王宇鹏,赵 华.响应面法优化超声提取山药尿囊素的研究[J].粮食与油脂,2020,33(6):81-84.
- [9] 朱赞江,汪 潇,褚 浩,等.三种山药淀粉性质的差异分析[J].甘肃农业大学学报,2020,55(1):170-176;185.
- [10] 王 勇,赵若夏,白 冰,等.怀山药脂肪酸成分分析[J].新乡医学院学报,2008,25(2):112-113.
- [11] 王 蕾,苏成福,龚 曼,等.河南温县 3 种不同山药蛋白含量及氨基酸成分分析[J].安徽农业科学,2014,42(30):10673-10675.
- [12] 曹国栋.山药素类化合物的定量分析方法研究[D].开封:河南大学,2015.
- [13] 姚 虹,李领川.石墨炉原子吸收法测定山药中 6 种金属元素[J].中州大学学报,2020,37(5):115-118.
- [14] Mckoy M, Thomas P, Asemota H, et al. Effects of Jamaican

bitter yam (*Dioscorea polygonoides*) and diosgenin on blood and fecal cholesterol in rats[J]. J Med Food, 2014, 17(11):1183-1188.

- [15] 平 静,毕开顺.山药总皂苷体外抗氧化活性及质量控制方法考察[J].中国药师,2020,23(7):1439-1442.
- [16] 许远征,庞红利,李洪影,等.山药多糖对肿瘤小鼠的抗肿瘤作用和免疫调节作用的研究[J].医药论坛杂志,2020,41(9):8-10;15.
- [17] 刘 哲.怀山药多糖分离纯化抗衰老活性及其对 Klotho 基因的表达调控研究[D].郑州:郑州大学,2019.
- [18] Li Q, Li W Z, Gao Q Y, et al. Hypoglycemic effect of Chinese yam (*Dioscorea opposita* rhizoma) polysaccharide in different structure and molecular weight[J]. J Food Sci, 2017, 82(10):2487-2494.
- [19] 焦 钧.纳米山药多糖的制备及降血糖、降血脂活性的研究[D].佳木斯:佳木斯大学,2014.
- [20] 樊乃境,王冬梅,高 悦,等.山药蛋白肽对免疫能力低下小鼠的免疫调节作用[J].食品与发酵工业,2020,46(6):101-107.
- [21] 金小花.芡实中甾醇提取及其抗氧化性[J].食品工业,2019,40(10):90-93.
- [22] 张 然,贺 芳,崔竹梅,等.芡实叶黄酮超声提取工艺优化[J].食品科学,2011,32(22):42-45.
- [23] 李美红,李 璠,太志刚,等.芡实中的三个环二肽[J].昆明学院学报,2009,31(3):39-41.
- [24] 赵守训,史玉俊.芡实中的新脑苷脂类化合物[J].中草药,1994,25(11):594.
- [25] 张 余,贾小丽,孙艳辉,等.芡实多酚提取条件分析[J].食品研究与开发,2010,31(2):83-86.
- [26] 东 方,王 鑫,王伟伟,等.芡实多糖闪式提取工艺优化及抗氧化活性研究[J].食品科技,2020,45(12):174-181.
- [27] 王 晶.芡实淀粉性质的研究[D].长春:吉林农业大学,2011.
- [28] 姑丽巴哈尔·艾合买提,阿依古丽·塔西.气质联用法测定芡实中脂肪酸[J].现代农业科技,2018(3):251;255.
- [29] 陈 静,陈志宏,张 余,等.不同品种芡实种仁蛋白质亚基组成及氨基酸分析[J].食品工业科技,2017,38(8):98-102.
- [30] 王 红,吴启南,伍城颖,等.不同产地芡实中无机元素微波消解-ICP-OES 法分析[J].中药材,2015,38(1):29-35.
- [31] 刘治国,赵文亚.芡实多糖对力竭小鼠运动能力及心肌抗氧化能力的影响[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(9):194-196.
- [32] 张 溢,孙培冬,陈桂冰,等.芡实多糖的提取、抗氧化活性及对质粒 DNA 氧化损伤防护作用的研究[J].食品工业科技,2015,36(11):122-126.
- [33] 李成良,陈学好,李良俊,等.芡实黄酮类物质的提取及抗氧化性研究[J].长江蔬菜,2010(14):57-61.
- [34] 吴文辉.酒炙韭菜子温补肾阳作用研究[D].成都:成都中医药大学,2012.

- [35] 吴娇芬, 崔慧芳, 张 为, 等. HPLC 法同时测定韭菜子中 8 种核苷类成分的含量[J]. 中药材, 2020, 43(1): 137-140.
- [36] 王雯萱, 葛发欢, 张湘东. 韭菜子挥发油的 GC-MS 分析[J]. 中药材, 2015, 38(6): 1223-1224.
- [37] 郭奎彩, 胡国华. 超声提取韭菜籽总黄酮及其抗氧化活性研究[J]. 中国食品添加剂, 2014, 125(4): 47-52.
- [38] 何 娟, 李上球, 刘 戈, 等. 韭菜子醇提物对去势小鼠性功能障碍的改善作用[J]. 江西中医学院学报, 2007, 19(2): 68-70.
- [39] 陶永梅, 陈凤杰, 胡 爽, 等. 韭菜子水提取物耐缺氧和抗疲劳作用的实验研究[J]. 中国中医药科技, 2015, 22(4): 391-392.
- [40] 于 艳. 韭子增强非特异性免疫和体液免疫作用的实验研究[J]. 黑龙江医药科学, 2006, 29(1): 19-20.
- [41] 韩晶利, 岳晓钟, 陈春梅. 韭子抗衰老作用的实验研究[J]. 中国老年学杂志, 2008, 28(10): 957-958.
- [42] 张雪梅, 张 玲, 高飞虎, 等. 不同分散温度、时间对双波长法测定大米中淀粉质量分数的影响研究[J]. 西南大学学报(自然科学版), 2020, 42(4): 49-55.
- [43] 贾喜午, 吴文锦, 李 新, 等. 不同品种大米中蛋白质和脂肪对淀粉物化特性影响的研究[J]. 粮食与饲料工业, 2016, 39(5): 33-38.
- [44] 李 磊, 张 权, 刘文政, 等. 酸水解法测定大米中 17 种氨基酸的含量[J]. 微量元素与健康研究, 2020, 37(1): 2.
- [45] 阮贵华, 杜甫佑, 黄小龙, 等. 基于化学成分的大米国家地理标志产品模式识别与分类研究[J]. 食品科学, 2012, 33(7): 41-45.
- [46] 丁高恒, 殷晓春, 慕婷婷, 等. 敦煌遗方神仙粥抗衰老作用的研究[J]. 西部中医药, 2018, 31(2): 19-21.
- [47] 吴建军, 丁高恒, 殷晓春, 等. 敦煌遗方“神仙粥”对 AD 模型大鼠学习记忆能力及海马组织 Bcl-2、Bax 基因表达的影响[J]. 西部中医药, 2019, 32(4): 19-23.
- [48] 贺恋词. 基于分子对接方法探究药膳神仙粥对慢性疲劳综合征脾胃阳虚证大鼠的免疫调节机制[D]. 成都: 成都中医药大学, 2020.
- [49] 朱海林, 张吉林, 张晓红, 等. 敦煌神仙粥合针刺治疗肾阳虚型腰痛 66 例临床疗效观察[J]. 中国中医药科技, 2012, 19(5): 447.
- [50] 叶 艳. 补虚劳药膳神仙粥对脾胃阳虚证慢性疲劳综合征患者的干预研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2017.
- [51] Liu X G, Wang Y Y, Zhang X, et al. Senolytic activity of piperlongumine analogues: synthesis and biological evaluation[J]. *Bioorg Med Chem*, 2018, 26(14): 3925-3938.
- [52] Yang X M, Nomoto K, Tohda C. Diosgenin content is a novel criterion to assess memory enhancement effect of yam extracts[J]. *J Nat Med*, 2021, 75(1): 207-216.
- [53] Zhang G X, Zeng X C, Zhang R, et al. Dioscin suppresses hepatocellular carcinoma tumor growth by inducing apoptosis and regulation of TP53, BAX, BCL2 and cleaved CASP3[J]. *Phytomedicine*, 2016, 23(12): 1329-1336.
- [54] 李 苑, 王宇彤, 徐 越, 等. 细胞衰老与肿瘤发生[J]. 同济大学学报(医学版), 2019, 40(3): 388-391; 396.
- [55] 马紫童, 唐秀凤, 高莹莹, 等. 基于神经网络模型评价淫羊藿女贞子配伍对衰老大鼠自由基损伤的作用[J]. 世界中医药, 2020, 15(21): 3250-3254.
- [56] 孙 婷, 池晴佳, 王贵学. NOS3 参与心血管疾病调控机制研究进展[J]. 生物医学工程学杂志, 2016, 33(1): 188-192.
- [57] Morris C M, Ballard C G, Allan L, et al. Nos3 gene rs1799983 polymorphism and incident dementia in elderly stroke survivors[J]. *Neurobiol Aging*, 2011, 32(3): 554.
- [58] Ma S L, Tang N L S, Zhang Y P, et al. Association of prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (PTGS2) polymorphisms and Alzheimer's disease in Chinese[J]. *Neurobiol Aging*, 2008, 29(6): 856-860.
- [59] 吴倩文, 赵书武, 高 丰, 等. 基于网络药理学和分子对接的感冒清热颗粒防治新型冠状病毒肺炎的作用机制[J]. 世界中医药, 2021, 16(19): 2856-2863.
- [60] Xu Z J, Hu H, Fang D B, et al. The deubiquitinase USP38 promotes cell proliferation through stabilizing c-Myc[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2021, 137: 106023.
- [61] Zhang X, Cheng C, Zhang G P, et al. Co-exposure to BPA and DEHP enhances susceptibility of mammary tumors via up-regulating Esr1/HDAC6 pathway in female rats[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 221: 112453.
- [62] Ou R Y, Mo L M, Tang H J, et al. circRNA-AKT1 sequesters miR-942-5p to upregulate AKT1 and promote cervical cancer progression[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 20: 308-322.
- [63] Herberts C, Murtha A J, Fu S, et al. Activating AKT1 and PIK3CA mutations in metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Eur Urol*, 2020, 78(6): 834-844.
- [64] Elzaia M, Herman L, Legois B, et al. High-throughput exploration of the network dependent on AKT1 in mouse ovarian granulosa cells[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2019, 18(7): 1307-1319.
- [65] 徐润强, 刘海盛. 靶向 VEGFA 调控 MAPK/ERK 和 PI3K/Akt 信号通路在结直肠癌血管生成中的作用及机制[J]. 中国医学创新, 2021, 18(9): 33-37.
- [66] 周建林. 癌症中 p53 失活的分子机制和靶向 p53 的抗癌药物研究进展[J]. 生命科学研究, 2021, 25(3): 189-196.
- [67] 王玥慧, 王 芬, 李钰鑫, 等. 西黄丸治疗非小细胞肺癌作用机制的网络药理学探究和分子对接验证[J]. 世界中医药, 2021, 16(24): 3571-3577.
- [68] Biterge Süt B. Computational analysis of TP53 vs. CTNNB1 mutations in hepatocellular carcinoma suggests distinct cancer subtypes with differential gene expression profiles and chromatin states[J]. *Comput Biol Chem*, 2020, 89: 107404.
- [69] Ren X M, Wang S S, Zhang C Q, et al. Selenium ameliorates cadmium-induced mouse leydig TM3 cell apoptosis via inhibiting the ROS/JNK/c-jun signaling pathway[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2020, 192: 110266.