

半夏白术天麻汤、柴胡疏肝散和逍遥散“同病异治”抑郁症的作用机制分析

卢长青^{1,2*}, 梁小清^{1,2*}, 刘文雯^{1,2}, 王冬梅^{3*#}, 木本荣^{1,2#}

¹成都中医药大学医学技术学院, 四川 成都

²川渝共建感染性疾病中西医结合诊治重庆市重点实验室, 四川 成都

³成都中医药大学基础医学院, 四川 成都

Email: #dongmeiwang@cducm.edu.cn, #biologyu@126.com

收稿日期: 2021年8月25日; 录用日期: 2021年9月21日; 发布日期: 2021年9月28日

摘要

目的: 本文采用网络药理学的方法, 探讨半夏白术天麻汤、柴胡疏肝散和逍遥散三种中药复方“同病异治”抑郁症的有效成分、作用靶点和作用机制。**方法:** 利用TCMSP和BATMAN-TCM获取三个中药复方的活性成分和药物靶点信息。从NCBI-GEO数据库中筛选抑郁症芯片并结合GeneCards、OMIM、TTD、DrugBank和PharmGKB五个疾病数据库挖掘疾病靶点, 比较得到药物-疾病共有靶点。通过DAVID在线数据库和RStudio软件对药物和疾病的共有靶点进行GO富集和KEGG分析, 分析三个中药复方“同病异治”抑郁症的信号通路。利用String构建蛋白质互作网络(PPI)并通过Cytoscape3.8.0对PPI进行修饰, 运用插件进行拓扑分析和模块分析, 筛选三种中药复方“同病异治”抑郁症的潜在靶点。**结果:** 半夏白术天麻汤化学成分为232个、对应的药物靶点有1628个, 柴胡疏肝散的化学成分有276个、对应的药物靶点有1353个, 逍遥散的化学成分有163个、对应的药物靶点有1413个, 其中三个中药复方和抑郁症共有靶点为342个。通过GO富集分析和KEGG通路分析、互作网络分析、拓扑分析和模块分析, 发现半夏白术天麻汤、柴胡疏肝散和逍遥散主要通过癌症相关通路、神经活性配体-受体相互作用通路、cAMP信号通路、钙信号通路、MAPK信号通路、PI3K-Akt信号通路等通路干预治疗抑郁症。同时得到PGR、AR、PTGS2、PPARG、ESR1、NR3C2、PPARD、GABRA1、NR3C1和OPRK1这10个基因靶点为三个中药复方共同抗抑郁的潜在靶点; 三种中药复方的特有抗抑郁关键靶点是PGR、AR、PTGS2、SCN5A。**结论:** 半夏白术天麻汤、柴胡疏肝散和逍遥散之间存在相同和不同的可作用于抑郁症的化学成分和药物靶点, 通过构建“共有和特有化学成分-靶点-疾病”互作网络来阐明三者“同病异治”抑郁症的科学内涵。

关键词

半夏白术天麻汤, 柴胡疏肝散, 逍遥散, 同病异治, 抑郁症

*共同第一作者。

#通讯作者。

Mechanism Analysis of Banxiabaizhutianma Decoction, Chaihushugan Powder and Xiaoyao Powder in Treating Depression by “The Same Disease with Different Treatments”

Changqing Lu^{1,2*}, Xiaoqing Liang^{1,2*}, Wenwen Liu^{1,2}, Dongmei Wang^{3*#}, Benrong Mu^{1,2#}

¹College of Medical Technology, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

²Chongqing Key Laboratory of Sichuan-Chongqing Co-Construction for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Chengdu Sichuan

³School of Basic Medical Sciences, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan
Email: #dongmeiwang@cduetcm.edu.cn, #biology_mu@126.com

Received: Aug. 25th, 2021; accepted: Sep. 21st, 2021; published: Sep. 28th, 2021

Abstract

Objective: To investigate the effective components, action targets and mechanisms of three traditional Chinese medicine compounds of Banxiabaizhutianma Decoction, Chaihushugan Powder and Xiaoyao Powder in treating depression with “the same disease with different treatments” by using the method of network pharmacology. **Methods:** TCMSP and Batman-TCM were used to obtain the information of active ingredients and drug targets of the three TCM compounds. By screening depression chips from NCBI-GEO database and combining with GeneCards, OMIM, TTD, DrugBank and PharmGKB five disease databases to find disease targets, and then common drug-disease targets were obtained. GO enrichment and KEGG analysis were performed on the common targets of drugs and diseases through DAVID online database and R Studio software, and the signaling pathways of the three TCM compounds in treating depression were analyzed. The protein-protein interaction network (PPI) was constructed with String and modified with Cytoscape3.8.0. The plug-in was used for topology analysis and module analysis to screen the potential targets of the three TCM compounds for depression by “the same disease with different treatments”. **Results:** There were 232 chemical components of Banxiabaizhutianma Decoction and 1628 corresponding drug targets; a total of 276 chemical components of Chaihushugan Powder and 1353 corresponding drug targets; in addition, 163 chemical components of and Xiaoyao Powder and 1413 corresponding drug targets; among them, there were 342 targets of the three TCM compounds and depression. Through GO enrichment analysis and KEGG pathway analysis, interaction network analysis, topology analysis and module analysis. It was found that three TCM compounds mainly intervene to treat depression through cancer-related pathways, neural active ligand-receptor interaction pathway, cAMP signaling pathway, calcium signaling pathway, MAPK signaling pathway, PI3K-Akt signaling pathway and other pathways. At the same time, 10 gene targets including PGR, AR, PTGS2, PPARG, ESR1, NR3C2, PPARD, GABRA1, NR3C1 and OPRK1 were identified as potential targets of the three TCM compounds. The key antidepressant targets of the three TCM compounds are PGR, AR, PTGS2 and SCN5A. **Conclusion:** There are the same and different chemical components and drug targets that can act on depression among Banxiabaizhutianma Decoction, Chaihushugan Powder and Xiaoyao Powder. The scientific connotation of “the same disease with differ-

ent treatments” in treating depression is clarified by constructing the interaction network of “common and unique chemical components-targets-disease”.

Keywords

Banxiabaizhutanma Decoction, Chaihushugan Powder, Xiaoyao Powder, The Same Disease with Different Treatments, Depression

Copyright © 2021 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

抑郁症是一类常见的危害人类身心健康的精神疾病, 主要表现出情绪持续低落、思维缓慢、反应迟钝、认知能力降低等现象, 病情发展严重时甚至会出现自残、自杀等过激行为[1]。在 2019 年世界卫生组织(WHO)公布的数据中, 全球的抑郁症患者高达 3.5 亿人, 并且预估在 2030 年时, 抑郁症将成为仅次于心血管疾病的第二大健康杀手, 严重影响人们的生活质量并破坏社会的卫生安全[2] [3]。目前在临床上西医治疗抑郁症主要是以三环类药物、单胺氧化酶抑制剂、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂等药物治疗为主, 心理干预为辅。但由于其作用时间长, 起效慢, 复发率高且不良反应较多的原因, 使得抑郁症很难根治[4] [5]。近年来, 随着抑郁症患病人数的增加, 加之西药治疗的弊端, 人们逐渐将目光聚焦到中药复方上。抑郁症在中医学上可以归为“郁病”, 其常见为肝郁脾虚证、肝郁气滞证、心脾两虚证、气滞血瘀证等[6]。目前已经证实可以有效治疗抑郁症的中药复方主要包括半夏白术天麻汤[7]、柴胡疏肝散[8]、逍遥散[9]、四逆散[10]、越鞠丸[11]、开心散[12]等。

“同病异治”是指同一种疾病, 由于个体、时间和地区的差异, 或者疾病发展的不同趋势, 以及在疾病过程中正邪消长变化各异和证型的差异, 而在疾病治疗中采用不同的治疗手段[13]。目前的研究主要是针对单个中药复方或两个中药复方“同病异治”抑郁症的机制研究, 而针对半夏白术天麻汤、柴胡疏肝散和逍遥散三个中药复方“同病异治”抑郁症的作用机制及其潜在作用靶点尚未明确, 有待进一步阐明。中药治疗疾病素有多成分、多靶点、多调控途径的优势特点, 通过网络药理学从药物和疾病的共有或特有靶点这一角度分析半夏白术天麻汤、柴胡疏肝散和逍遥散三个药方的富集通路来阐述“同病异治”抑郁症的作用机制。虽然这三味复方没有相同的单味药, 但半夏白术天麻汤、柴胡疏肝散和逍遥散依旧有共有的有效化学成分, 缩小中药复方治疗抑郁症的靶点范围, 更加具有科学意义。

本次研究基于网络药理学, 通过分析半夏白术天麻汤、柴胡疏肝散和逍遥散三个中药复方和抑郁症靶点的相关性, 采用可视化技术和网络分析手段, 构建“共有和特有化学成分-靶点-疾病”网络, 阐述其“同病异治”的科学内涵。

2. 材料和方法

2.1. 半夏白术天麻汤、柴胡疏肝散、逍遥散三个复方活性成分及其靶点的筛选

半夏白术天麻汤出自《医学心悟》, 其主要组分包括: 半夏、茯苓、橘红、白术、甘草、天麻六味中药材; 柴胡疏肝散出自《医学统旨》, 其主要组分包括柴胡、香附、川芎、枳壳、白芍、陈皮、甘草七味中药材; 逍遥散出自《太平惠民和剂局方》, 其主要组分包括白术、白芍、当归、炙甘草、茯苓、柴胡六味中药

材。通过 TCMSP (<https://tcmsp-e.com/>)和 BATMAN-TCM (<http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/>)在线平台检索三个复方中各自中药材的化学成分和靶点信息。其中 TCMSP 的筛选条件设置为 OB (生物利用度: oral bio-availability) $\geq 30\%$ 和 DL (类药性: drug likeness) ≥ 0.18 ; BATMAN-TCM 的筛选条件设置为评分 ≥ 20 分。其中 TCMSP 中搜集的是化学成分和蛋白质的对应关系, 需要在 Uniport 数据库(<https://www.uniprot.org/>)中将蛋白质转换为其对应的基因靶点, 筛选条件设置为: 物种选择人且已经被验证。最后整理两大数据库中化学成分和基因靶点的对应关系。

2.2. 抑郁症靶点的筛选

在 NCBI-GEO 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)中, 下载 GSE12654 芯片的相关数据。该芯片的数据集主要包括 15 例对照组和 11 例实验组, 其研究部位是前额叶皮层。本次研究的筛选条件为 P.Value < 0.05 , $\log_2FC > 1$ 或 $\log_2FC < -1$, 最终得到差异基因 71 个, 使用 R 语言中的 limma 包、gplots 包和 WGCNA 包绘制热图, 同时使用 RStudio 对数据集绘制火山图, 进行可视化分析。

在 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、OMIM (<http://omim.org/>)、TTD (<http://db.idrblab.net/ttd/>)、DrugBank (<https://go.drugbank.com/>)和 PharmGKB (<https://www.pharmgkb.org/>)五个疾病数据库中, 设置关键词为“depression”, 检索并整理抑郁症相关的靶点信息。

2.3. 靶点取交集, 得到共有和特有靶点

通过 Venny2.1.0 (<https://bioinfo.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>)在线平台对整理得到的药物和疾病靶点取交集, 得到半夏白术天麻汤、柴胡疏肝散、逍遥散和抑郁症共有靶点为 342 个; 半夏白术天麻汤和抑郁症特有靶点为 62 个; 柴胡疏肝散和抑郁症特有靶点为 25 个; 逍遥散和抑郁症特有靶点为 31 个。

2.4. 共同靶点 GO 富集分析和 KEGG 分析

将上述得到的 342 个共有靶点导入 DAVID (<https://david.ncicrf.gov/>)在线分析平台, 物种设置为现代人, 在 GeneOntology 中选取 BP (生物过程: Biological Process)、CC (细胞组成: Cellular Component)、MF (分子功能: Molecular Function), 在 Pathways 中选 KEGG (京都基因和基因组百科全书: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes), 最后用 R 语言中的 ggplot2 包对所得数据进行处理, 绘制气泡图。

2.5. PPI 蛋白质网络绘制

2.5.1. 半夏白术天麻汤、柴胡疏肝散、逍遥散和抑郁症共有靶点 PPI

将 venny2.1.0 中三个复方与抑郁症得到的共有靶点共 342 个, 导入 String (<https://www.string-db.org/>)在线分析平台, 选择 multiple proteins 并将物种设置为人, 最低互动分数选择 0.400, 下载 TSV 格式导入 Cytoscape3.8.0, 对 PPI 网络进一步修饰。最后用 MCODE 插件进行模块分析, 选择默认参数, 保存评分前六的模块和相关数据。

2.5.2. 半夏白术天麻汤、柴胡疏肝散和逍遥散各自与抑郁症的特有靶点 PPI

将 venny2.1.0 中半夏白术天麻汤、柴胡疏肝散和逍遥散分别与抑郁症特有靶点导入 String 在线分析平台, 条件与 2.5.1 一致, 最后用 Cytoscape3.8.0 对 PPI 进行优化。

2.6. 构建“共有和特有化学成分 - 靶点 - 疾病”互作网络

准备 network 和 type 文件导入 Cytoscape3.8.0 软件, 构建“共有和特有化学成分 - 靶点 - 疾病”互作网络, 获得半夏白术天麻汤、柴胡疏肝散和逍遥散与抑郁症之间的关系。

3. 结果

3.1. 中药复方的化学成分和靶点

对 TCMSP 和 BATMAN-TCM 两个数据库中所得数据进行整理, 半夏白术天麻汤的有效成分有 232 种, 基因靶点包括 1628 个; 柴胡疏肝散的有效成分有 276 种, 基因靶点包括 1353 个; 逍遥散的有效成分有 163 种, 基因靶点包括 1413 个。虽然其中三味复方在单味中药材上没有交集, 但半夏白术天麻汤、柴胡疏肝散和逍遥散共有的有效成分有 15 种(见图 1)。

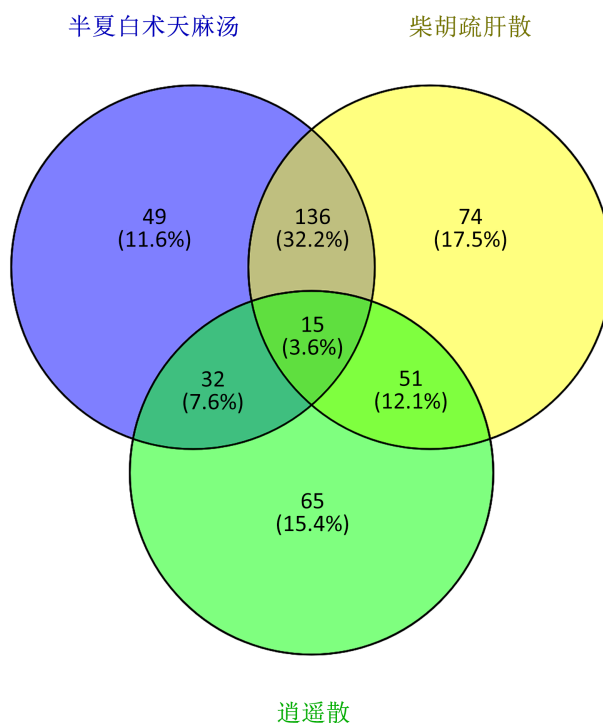


Figure 1. Chemical composition intersection of Banxiabaizhu-tianma decoction, Chaihushugan powder and Xiaoyao powder
图 1. 半夏白术天麻汤、柴胡疏肝散和逍遥散化学成分交集

3.2. 抑郁症靶点

在 NCBI-GEO 数据库中下载基因芯片 GSE12654 的 GEO2R 原始数据, 导入 RStudio 绘制火山图(见图 2)。绿色的基因代表 $P.Value < 0.05$ 和 $\log_2FC < -1$, 即下调基因; 红色的基因代表 $P.Value < 0.05$ 和 $\log_2FC > 1$, 即上调基因; 黑色的基因即代表没有统计学意义。将 GEO2R 原始数据进行筛选, 条件设置为 $P.Value < 0.05$, $\log_2FC > 1$ 或 $\log_2FC < -1$, 去重后得到差异基因 71 个。准备矩阵文件和属性文件, 用 R 语言中的 limma 包、gplots 包和 WGCNA 包绘制热图(见图 3)。图 3 左侧红色对应的样本为对照组, 黄色对应的样本为实验组。

3.3. 半夏白术天麻汤 - 柴胡舒肝散 - 逍遥散 - 抑郁症共有和特有靶点

将半夏白术天麻汤、柴胡疏肝散、逍遥散和抑郁症的靶点导入 Venny2.1.0, 得到四者共有靶点 342 个, 半夏白术天麻汤、柴胡疏肝散、逍遥散各自和抑郁症的特有靶点分别为 62 个、25 个和 31 个(见图 4)。

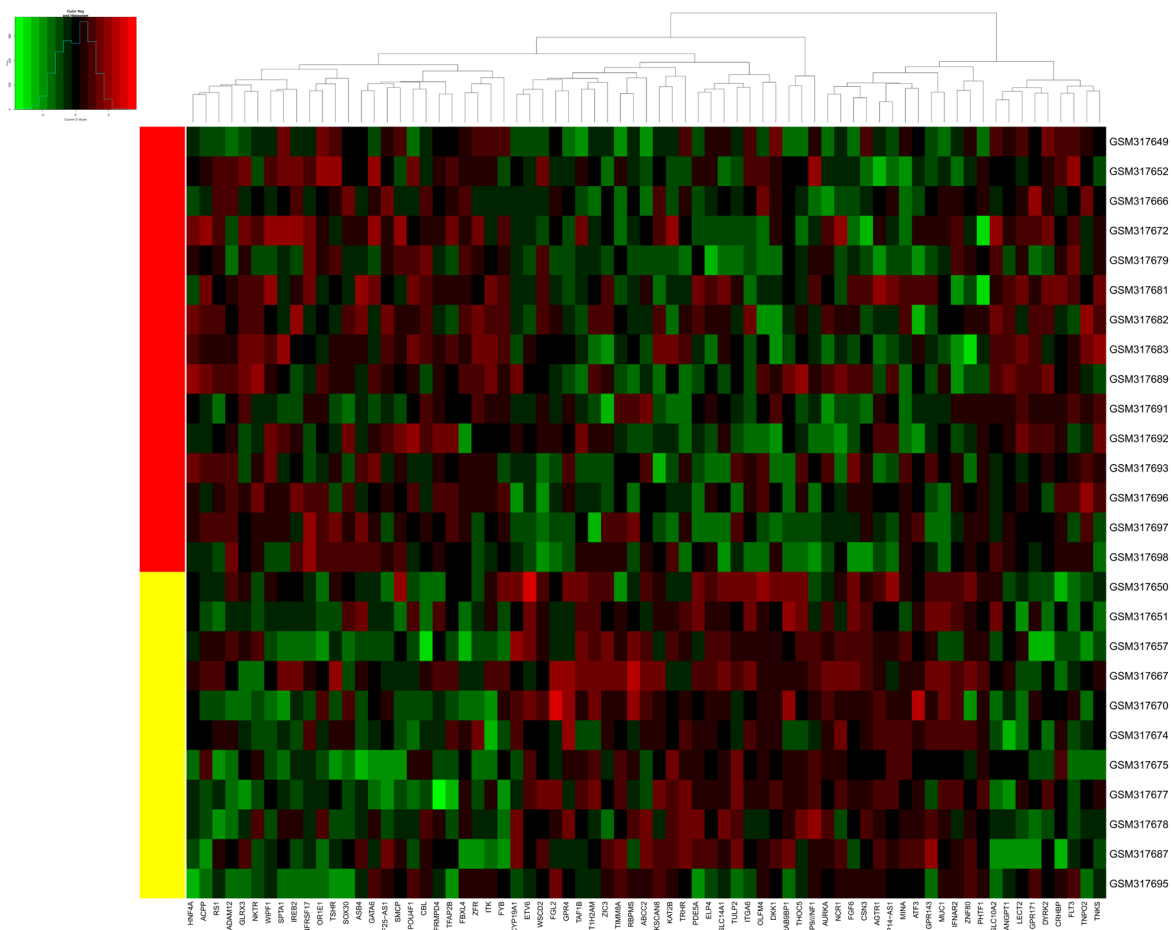


Figure 2. Volcano map of differential genes in GSE12654 gene chip dataset
图 2. GSE12654 基因芯片的差异基因火山图

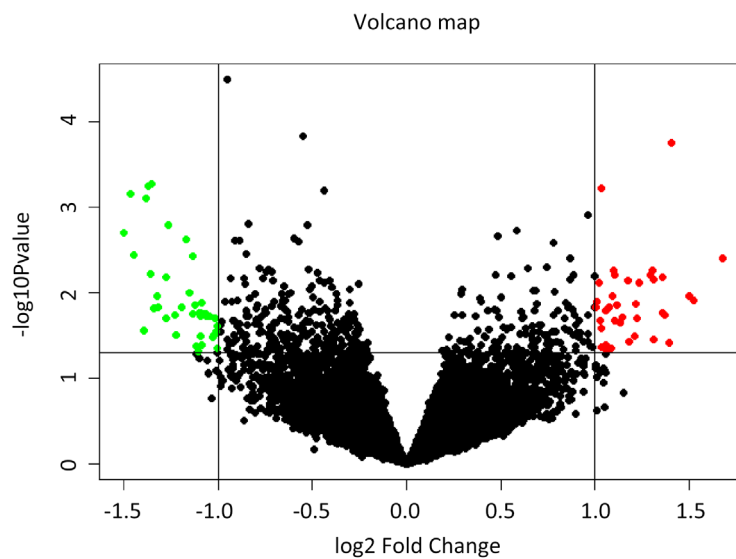


Figure 3. Heat map of differential genes in GSE12654 gene chip dataset
图 3. GSE12654 基因芯片的差异基因热图

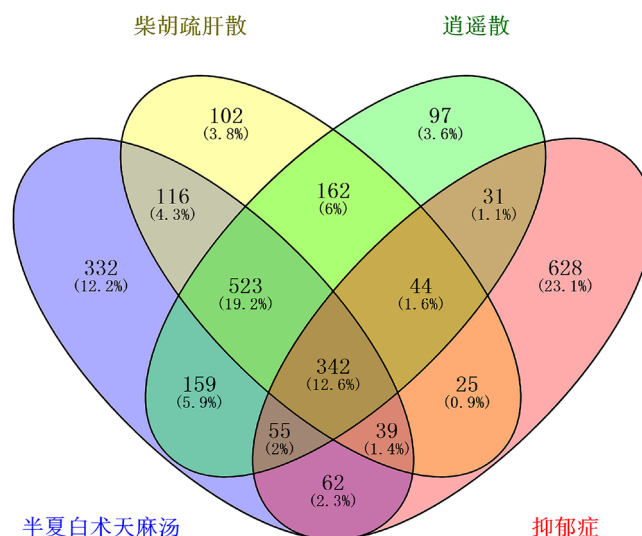


Figure 4. The common and specific targets of Banxiabaizhutanma decoction-Chaihusugan powder-Xiaoyao powder-depression

图 4. 半夏白术天麻汤 - 柴胡舒肝散 - 逍遥散 - 抑郁症共有和特有靶点

3.4. GO 富集分析和 KEGG 分析

将上述得到的 342 个共同靶点导入 DAVID, 得到 BP、CC、MF 和 KEGG 的数据, 并用 R Studio 中的 ggplot2 包绘制气泡图。气泡的大小代表 Count, 颜色代表 P.Value, 气泡越大、越红代表该信号通路在治疗抑郁症中越重要, 其中 P.Value 往往是最主要的衡量指标。GO 和 KEGG 分析的结果显示, 三种中药复方在治疗抑郁症时, BP 主要体现在凋亡过程的负调控(negative regulation of apoptotic process)、对药物的反应(response to drug)、信号转导(singal transduction)、核糖核酸聚合酶 II 启动子转录正调控(positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter)等(见图 5A); CC 主要包括质膜的组成部分(integral component of plasma membrane)、突触后膜(postsynaptic membrane)、胞液(cytosol)等(见图 5B); MF 有药物结合(drug binding)、酶结合(enzyme binding)、蛋白结合(protein binding)等(见图 5C); 而 KEGG 主要包含癌症的途径(pathways in cancer)、神经活性配体 - 受体相互作用(neuroactive ligand-receptor interaction)、cAMP 信号通路(cAMP signaling pathway)、钙信号通路(calcium signaling pathway)、癌症中的蛋白多糖(proteoglycans in cancer)、乙型肝炎(Hepatitis B)、MAPK 信号通路(MAPK signaling pathway)、PI3K-Akt 信号通路(PI3K-Akt signaling pathway)等(见图 5D)。

3.5. PPI 蛋白质互作网络

PPI 网络主要是从系统的角度分析疾病的分析机制, 有助于发现新的药物靶点。String 数据库主要是通过搜索已知蛋白质, 构建已知和预测蛋白质互作网络, 其互作关系主要包括直接的物理作用和间接的功能相关性。

3.5.1. 半夏白术天麻汤、柴胡疏肝散、逍遥散——抑郁症 PPI 和模块分析

将三种中药复方与抑郁症的共有靶点导入 String 在线分析工具并用 Cytoscape3.8.0 进行网络修饰得到半夏白术天麻汤、柴胡疏肝散、逍遥散——抑郁症蛋白质互作网络中有 342 个节点、7153 条边(见图 6)。节点和边颜色越红代表该节点代表的基因在网络中越重要。以 degree 为指标, 共有靶点互作网络中的中枢靶点有: INS、AKT1、IL6、TP53、MAPK1、EGFR、VEGFA、CASP3、FOS、TNF。

用 Cytoscape 的 MCODE 插件进行模块分析, 选取 TOP5 导入 DAVID 进行信号通路分析, 筛选条件为 Count \geq 中位数, P.Value $<$ 0.05, 对数据进行整理分析(见表 1), 发现 cAMP signaling pathway 为 5 个模块的共有通路。

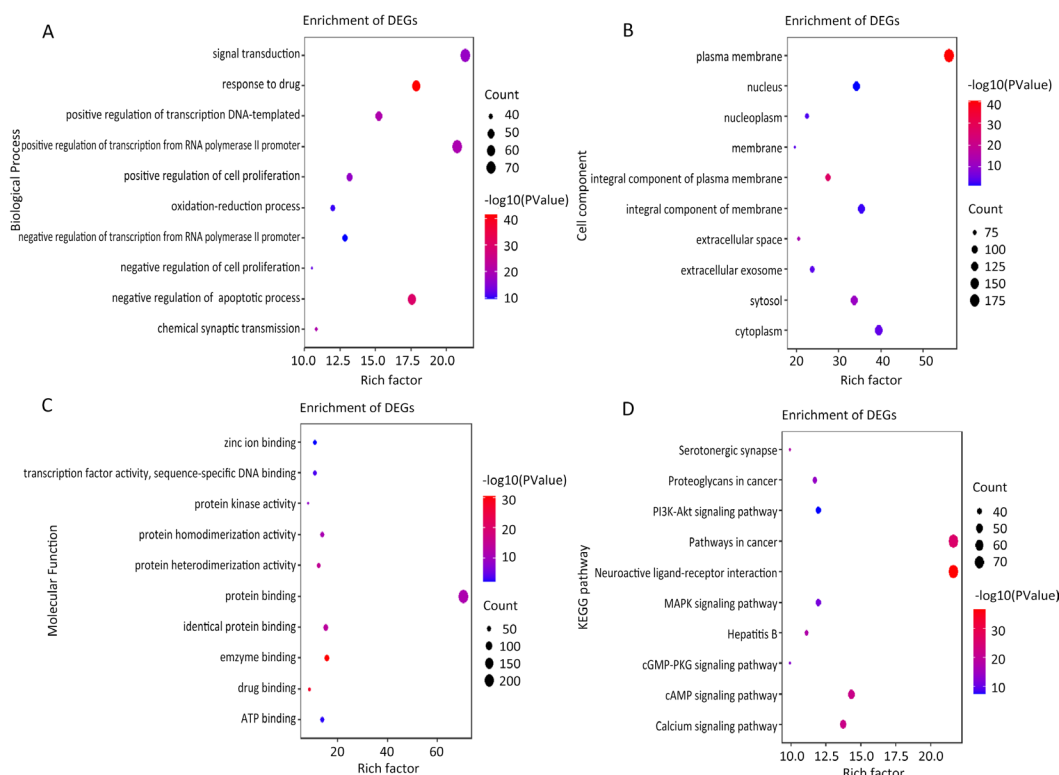


Figure 5. Bubble diagram of GO enrichment analysis and KEGG signaling pathway
图 5. GO 富集分析和 KEGG 信号通路气泡图

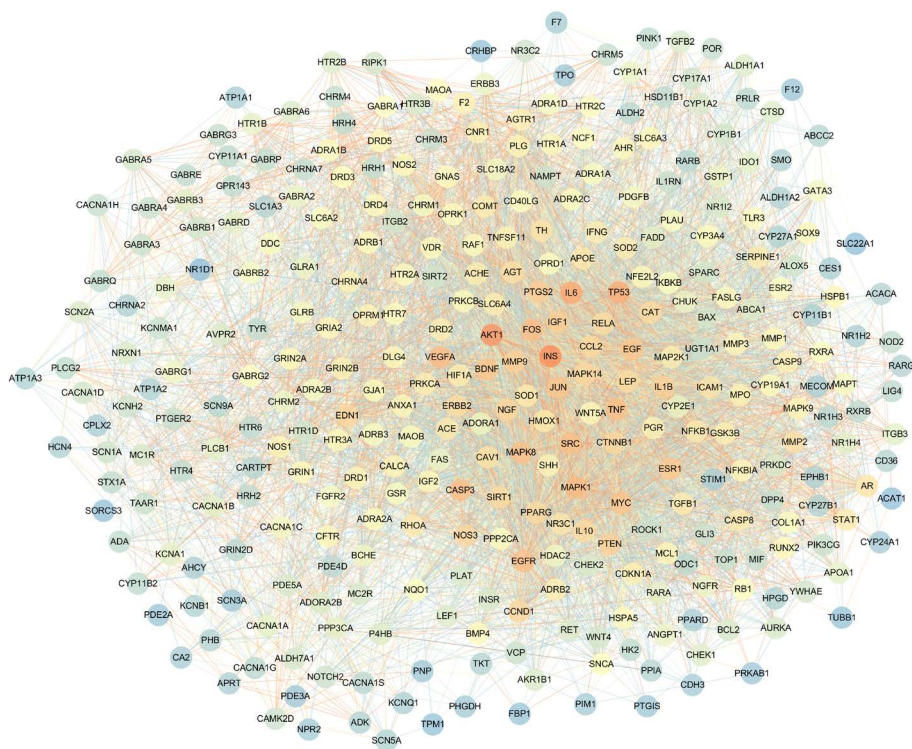
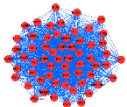
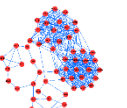
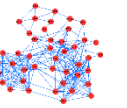
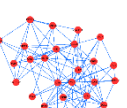



Figure 6. Banxiabaizhutianna decoction, Chaihusugan powder, Xiaoyao powder—the PPI of depression
图 6. 半夏白术天麻汤、柴胡疏肝散、逍遥散——抑郁症 PPI

Table 1. Analysis of TOP5 modules with common targets**表 1.** 共有靶点 TOP5 模块分析

Cluster	模块	Score	通路
1		46.271	Hepatitis B, pathways in cancer, proteoglycans in cancer, bladder cancer, TNF signaling pathway, FoxO signaling pathway, HIF-1 signaling pathway, pancreatic cancer, chagas disease (American trypanosomiasis), colorectal cancer, prolactin signaling pathway, prostate cancer, MAPK signaling pathway, Toll-like receptor signaling pathway, Influenza A, endometrial cancer, tuberculosis, pertussis, PI3K-Akt signaling pathway, Toxoplasmosis, focal adhesion, ErbB signaling pathway, neurotrophin signaling pathway, Pathways in cancer, proteoglycans in cancer, bladder cancer, TNF signaling pathway, FoxO signaling pathway, HIF-1 signaling pathway, pancreatic cancer, chagas disease (American trypanosomiasis), colorectal cancer, prolactin signaling pathway, prostate cancer, MAPK signaling pathway, Toll-like receptor signaling pathway, Influenza A, endometrial cancer, Tuberculosis, pertussis, PI3K-Akt signaling pathway, Toxoplasmosis, focal adhesion, ErbB signaling pathway, proteoglycans in cancer, bladder cancer, TNF signaling pathway, FoxO signaling pathway, HIF-1 signaling pathway, pancreatic cancer, Chagas disease (American trypanosomiasis), colorectal cancer, prolactin signaling pathway, prostate cancer, MAPK signaling pathway, Toll-like receptor signaling pathway, Influenza A, endometrial cancer, tuberculosis, pertussis
2		13.774	Neuroactive ligand-receptor interaction, nicotine addiction, morphine addiction, retrograde endocannabinoid signaling, GABAergic synapse, serotonergic synapse, pathways in cancer, prostate cancer, cAMP signaling pathway, regulation of actin cytoskeleton, Hepatitis B, cGMP-PKG signaling pathway
3		10.651	Neuroactive ligand-receptor interaction, calcium signaling pathway, serotonergic synapse, salivary secretion, Inflammatory mediator regulation of TRP channels, dopaminergic synapse, gap junction, cholinergic synapse, cAMP signaling pathway, adrenergic signaling in cardiomyocytes, renin secretion, vascular smooth muscle contraction, amphetamine addiction, gastric acid secretion, alcoholism, cGMP-PKG signaling pathway, Rap1 signaling pathway
4		8.385	Prostate cancer, T cell receptor signaling pathway, Influenza A, pathways in cancer, Leishmaniasis, NF-kappa B signaling pathway, Chagas disease (American trypanosomiasis), amoebiasis, Toxoplasmosis, malaria, osteoclast differentiation, measles, B cell receptor signaling pathway, HTLV-1 infection, prolactin signaling pathway, salmonella infection, tuberculosis, rheumatoid arthritis, HIF-1 signaling pathway, melanogenesis, proteoglycans in cancer, TNF signaling pathway, neurotrophin signaling pathway, Hepatitis C, signaling pathways regulating pluripotency of stem cells, herpes simplex infection, chemokine signaling pathway, cAMP signaling pathway
5		6.286	Aldosterone synthesis and secretion, insulin secretion, calcium signaling pathway, MAPK signaling pathway, renin secretion, circadian entrainment, vascular smooth muscle contraction, cGMP-PKG signaling pathway, cAMP signaling pathway, Type II diabetes mellitus

3.5.2. 半夏白术天麻汤、柴胡疏肝散、逍遥散和抑郁症的特有靶点 PPI

将三种中药复方与抑郁症的特有靶点分别导入 String 在线分析工具, 得到半夏白术天麻汤——抑郁症 PPI 中有 57 个节点、134 条边(见图 7A); 柴胡疏肝散——抑郁症 PPI 中有 24 个节点、51 条边(见图 7B); 逍遥散——抑郁症 PPI 中有 30 节点、35 条边(见图 7C)。以 Degree 为筛选条件, 得到半夏白术天麻汤的中枢靶点为: GAPDH、GLUL、GAD1; 柴胡疏肝散的中枢靶点为: HSP90AA1、ATM、MDM2; 逍遥散的中枢靶点为: TERT、REN、CDH5。

3.6. “共有和特有化学成分 - 靶点 - 疾病” 互作网络和拓扑分析

构建“共有和特有化学成分 - 靶点 - 疾病”互作网络可以直观地看出中药复方中的哪些化学成分起着主要作用, 观察疾病靶点, 可以发现热点基因, 对治疗抑郁症新药的研发提供思路, 也为临床上抑郁症的治疗提供方向。准备好三种中药复方三者共有、两两共有和各自特有的化学成分与靶点对应的文件, 导入 Cytoscape3.8.0, 对互作网络分类整理, 得到三种中药复方“化学成分 - 药物靶点 - 抑

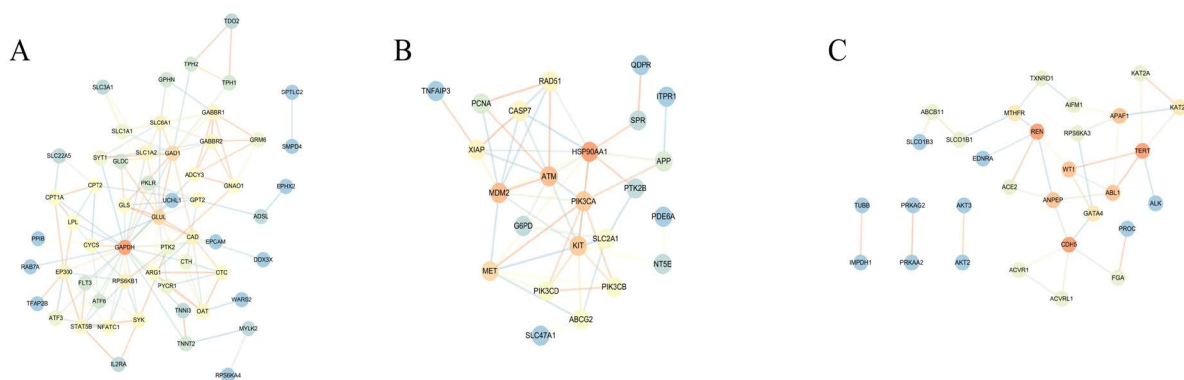


Figure 7. The intersection target PPI of the three respective TCM compounds and depression; A: The unique target PPI of the Banxiabaizhutanma decoction and depression; B: The unique target PPI of the Chaihusugan powder and depression; C: The unique target PPI of the Xiaoyao powder and depression

图 7. 三种中药复方各自和抑郁症交集靶点 PPI; A: 半夏白术天麻汤和抑郁症特有靶点 PPI; B: 柴胡疏肝散和抑郁症特有靶点 PPI; C: 逍遥散和抑郁症特有靶点 PPI

郁症”互作网络(见图 8)。图例的大小和颜色代表 degree 的值, degree 越大则图例越大越红。选取每个类别中 degree 排名前三的化学成分进行比较(见表 2), 发现三种复方共有的化学成分槲皮素(Quercetin)、柴胡疏肝散特有的化学成分麻黄碱(Ephedrine)和半夏白术天麻汤特有的化学成分月桂酸(LauricAcid)对治疗抑郁症可能起着关键作用。为方便后续潜在靶点的拓扑分析, 我们构建了三种中药复方共有化学成分和靶点的互作网络(见图 9A)、半夏白术天麻汤特有化学成分和靶点的互作网络(见图 9B)、柴胡疏肝散特有化学成分和靶点的互作网络(见图 9C)以及逍遥散特有化学成分和靶点的互作网络(见图 9D)。

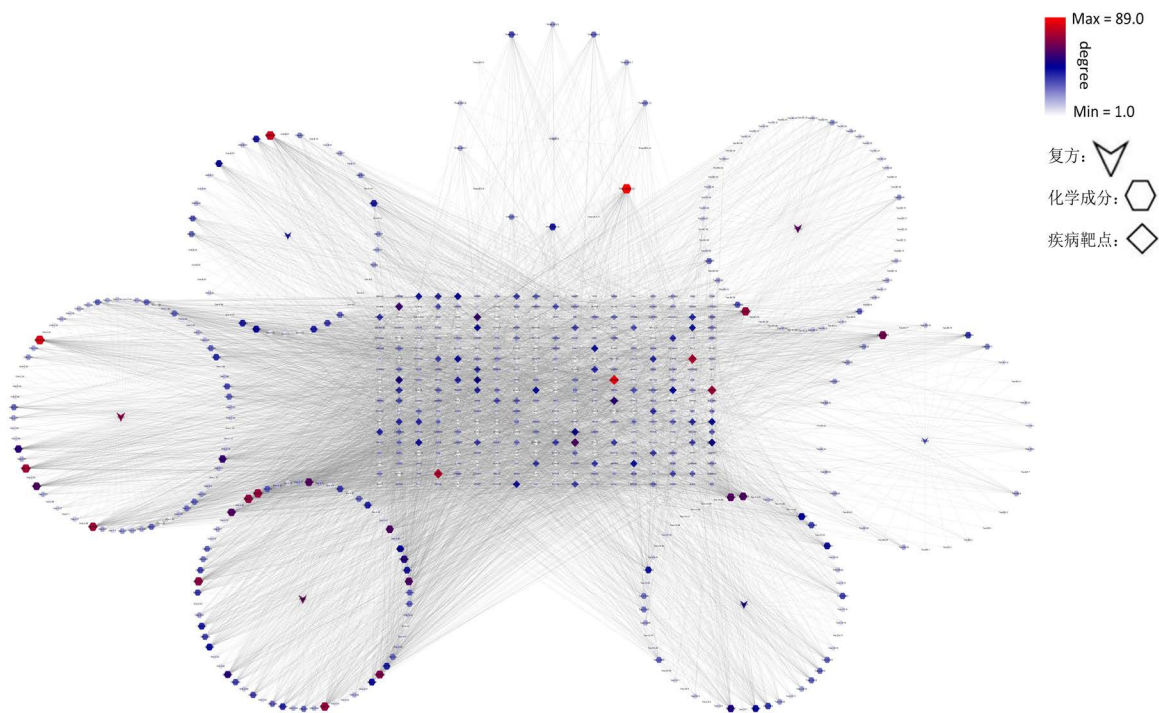


Figure 8. Interaction network of “chemical constituents-drug targets-depression” of three TCM compounds

图 8. 三种中药复方“化学成分 - 药物靶点 - 抑郁症”互作网络

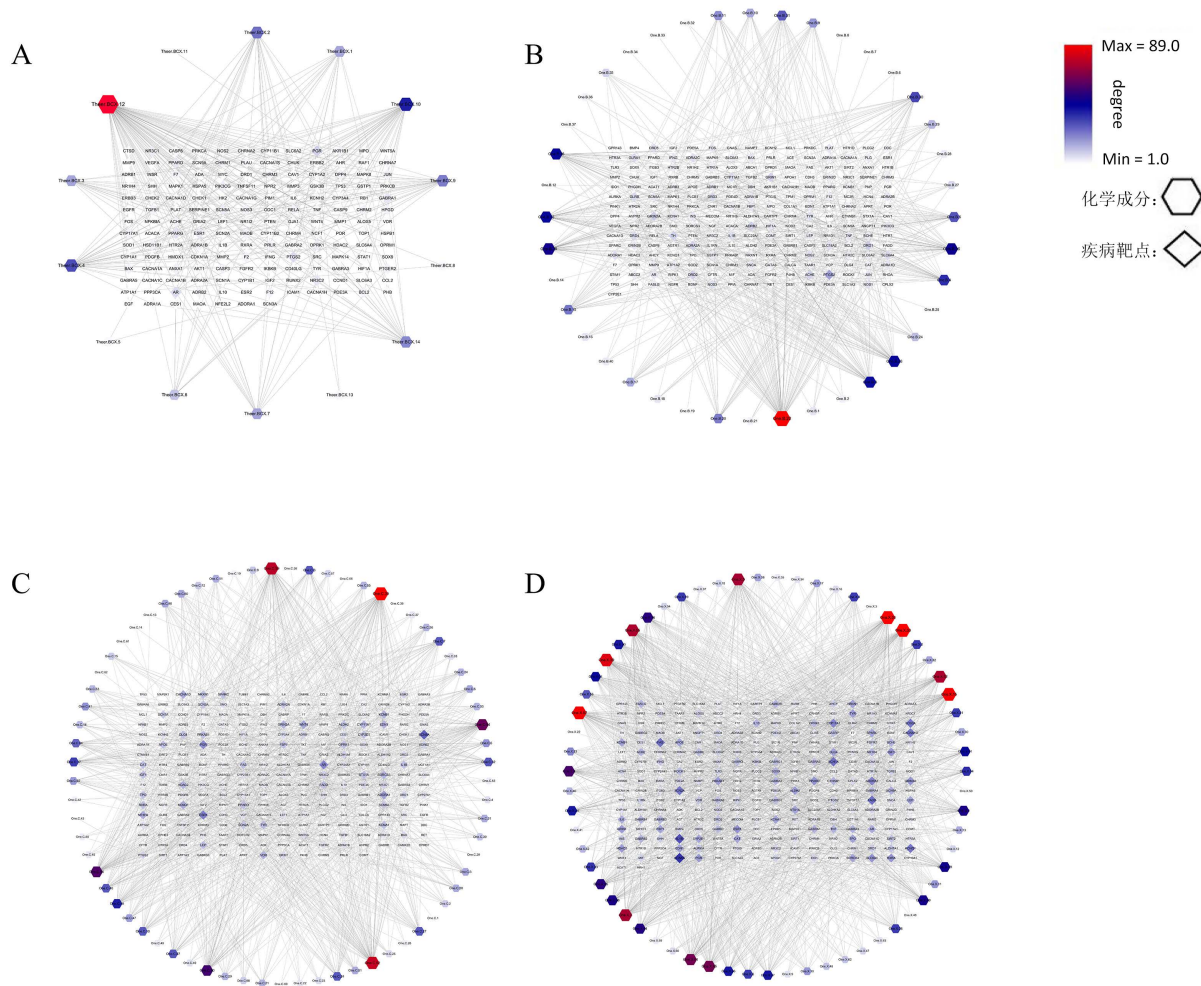


Figure 9. The interaction network of “common and unique chemical constituents-drug targets-depression” of three TCM compounds; (A) Common TCM compound of chemical composition and targets of interaction network; (B) Banxiabaizhutanma decoction unique chemical composition and targets of interaction network; (C) Chaihusugan powder characteristic chemical composition and targets of interaction network; (D) Xiaoyao powder characteristic chemical composition and targets of interaction network

图 9. 三种中药复方“共有和特有化学成分-药物靶点-抑郁症”互作网络; A: 共有中药复方共有化学成分和靶点的互作网络; B: 半夏白术天麻汤特有化学成分和靶点的互作网络; C: 柴胡疏肝散特有化学成分和靶点的互作网络; D: 逍遥散特有化学成分和靶点的互作网络

Table 2. Unique and common chemical components of three TCM (TOP3)

表 2. 三种复方 TOP3 共有和特有化学成分

化学成分	Type	Degree
Quercetin (Three.BCX.12)	半夏白术天麻汤 - 柴胡疏肝散 - 逍遥散共有化学成分(Three.BCX)	89
Kaempferol (Three.BCX.10)	半夏白术天麻汤 - 柴胡疏肝散 - 逍遥散共有化学成分(Three.BCX)	40
beta-sitosterol (Three.BCX.4)	半夏白术天麻汤 - 柴胡疏肝散 - 逍遥散共有化学成分(Three.BCX)	32
Tetrahydropalmatine (Two.BC.57)	半夏白术天麻汤 - 柴胡疏肝散共有化学成分(Two.BC)	71
Tetrahydroharmine (Two.BC.56)	半夏白术天麻汤 - 柴胡疏肝散共有化学成分(Two.BC)	30
Alpha-Trihydroxy CoprostanicAcid (Two.BC.7)	半夏白术天麻汤 - 柴胡疏肝散共有化学成分(Two.BC)	28
Ergotamine (Two.BX.18)	半夏白术天麻汤 - 逍遥散共有化学成分(Two.BX)	65

Continued

Eburicol (Two.BX.14)	半夏白术天麻汤 - 逍遥散共有化学成分(Two.BX)	35
Dehydroeburicoicacid (Two.BX.13)	半夏白术天麻汤 - 逍遥散共有化学成分(Two.BX)	22
O-Cresol (Two.CX.33)	柴胡疏肝散 - 逍遥散共有化学成分(Two.CX)	60
N-Nonanol (Two.CX.32)	柴胡疏肝散 - 逍遥散共有化学成分(Two.CX)	59
8-Nonenoic Acid (Two.CX.6)	柴胡疏肝散 - 逍遥散共有化学成分(Two.CX)	51
Ephedrine (One.B.22)	半夏白术天麻汤特有化学成分(One.B)	80
Valine (One.B.39)	半夏白术天麻汤特有化学成分(One.B)	44
L-Alanine (One.B.26)	半夏白术天麻汤特有化学成分(One.B)	43
LauricAcid (One.C.39)	柴胡疏肝散特有化学成分(One.C)	83
Patchoulone (One.C.52)	柴胡疏肝散特有化学成分(One.C)	74
Rotundone (One.C.59)	柴胡疏肝散特有化学成分(One.C)	72
Carvacrol (One.X.33)	逍遥散特有化学成分(One.X)	71
M-Ethylphenol (One.X.53)	逍遥散特有化学成分(One.X)	71
4-Ethylresorcinol (One.X.15)	逍遥散特有化学成分(One.X)	70

Table 3. Topological analysis of three TCM compounds for treating the same disease with different treatments

表 3. 三种中药复方同病异治靶点的拓扑分析

基因靶点 (TOP10)	最短平均路径 (Average Shortest Path Length)	介度 (Degree)	中介中心性 (Betweenness Centrality)	接近中心性 (Closeness Centrality)
PGR	2.687861	9	0.091391	0.372043
AR	2.32948	7	0.106811	0.42928
PTGS2	2.283237	7	0.061597	0.437975
PPARG	2.445087	6	0.041466	0.408983
ESR1	3.242775	5	0.018167	0.308378
NR3C2	3.369942	5	0.010666	0.296741
PPARD	2.537572	5	0.032508	0.394077
GABRA1	2.491329	5	0.020488	0.401392
NR3C1	3.589595	4	0.023075	0.278583
OPRK1	3.450867	4	0.008742	0.289782

Table 4. Topological analysis of the specific targets of Banxiabaizhutiannm decoction

表 4. 半夏白术天麻汤特有靶点的拓扑分析

基因靶点 (TOP10)	最短平均路径 (Average Shortest Path Length)	介度 (Degree)	中介中心性 (Betweenness Centrality)	接近中心性 (Closeness Centrality)
PTGS2	2.709434	15	0.113728	0.369081
DRD1	2.792453	9	0.019598	0.358108
GRIN2A	3.079245	9	0.01856	0.324755
ADRB2	2.792453	8	0.027221	0.358108
ACHE	2.913208	8	0.017709	0.343264

Continued

ADRA2A	2.784906	8	0.040181	0.359079
DRD2	2.860377	8	0.01133	0.349604
GRIN1	2.830189	8	0.017147	0.353333
TH	2.837736	8	0.014408	0.352394
CYP11A1	3.184906	7	0.010031	0.313981

Table 5. Topological analysis of specific targets of Chaihushugan powder
表 5. 柴胡疏肝散特有靶点的拓扑分析

基因靶点 (TOP10)	最短平均路径 (Average Shortest Path Length)	介度 (Degree)	中介中心性 (Betweenness Centrality)	接近中心性 (Closeness Centrality)
SCN5A	2.805031	26	0.073695	0.356502
ESR1	2.742138	21	0.061166	0.364679
AR	2.786164	20	0.061463	0.358916
PGR	2.836478	19	0.046828	0.35255
ADORA1	2.943396	16	0.029245	0.339744
WNT4	3.081761	15	0.017976	0.32449
CACNA1D	3.062893	14	0.019241	0.326489
KCNQ1	3.062893	14	0.019241	0.326489
NR1H4	3.226415	14	0.029882	0.309942
HDAC2	2.761006	13	0.040726	0.362187

Table 6. Topological analysis of specific targets of Xiaoyao powder
表 6. 逍遥散特有靶点的拓扑分析

基因靶点 (TOP10)	最短平均路径 (Average Shortest Path Length)	介度 (Degree)	中介中心性 (Betweenness Centrality)	接近中心性 (Closeness Centrality)
SCN5A	2.747024	28	0.037943	0.36403
IL1B	2.770833	24	0.036345	0.360902
FADD	3.110119	20	0.016186	0.321531
FAS	3.110119	20	0.016186	0.321531
SCN1A	2.699405	20	0.021857	0.370452
KCNQ1	3.03869	19	0.016006	0.329089
CACNA1D	3.03869	19	0.016006	0.329089
SCN3A	2.71131	19	0.020547	0.368825
SCN2A	2.71131	19	0.020547	0.368825
CYP11A1	3.056548	17	0.019936	0.327167

本次进行的拓扑分析主要包括四个评价因素：最短平均路径、介度、中介中心性和接近中心性。最短平均路径是评价该网络传输效率的指标，数值越小，效率越高。介度是指靶点邻近的直接节点数目，介度值越大，代表该靶点邻近的直接节点越多，对该网络的影响越大，往往能够发挥关键的生物学功能。

中介中心性和接近中心性与介度值不同, 它们还考虑了一些其他因素, 例如该节点对网络的控制力。其中中介中心性是指经过该节点的最短平均路径的数目, 中心接近度越大, 则表明该节点处的信息流越大, 往往该节点就是瓶颈节点, 对新药的的研发往往有着重要作用。但由于其涉及的网络关系复杂, 需要谨慎使用。我们主要以介度为主要指标, 对互作网络中的靶点进行排序, 选取 TOP10 进行具体分析。发现三种中药复方中同病异治的靶点有 PGR、AR、PTGS2、PPARG、ESR1、NR3C2、PPARD、GABRA1、NR3C1 和 OPRK1, 其中 PGR 的介度最高, 可作为中心节点, AR 的中介中心性最大, 可作为瓶颈节点(见表 3); 半夏白术天麻汤特有靶点有 PTGS2、DRD1、GRIN2A、ADRB2、ACHE、ADRA2A、DRD2、GRIN1、TH、CYP11A1, 其中 PTGS2 的介度最高、中介中心性最大, 可作为中心节点和瓶颈节点(见表 4); 柴胡疏肝散特有靶点有 SCN5A、ESR1、AR、PGR、ADORA1、WNT4、CACNA1D、KCNQ1、NR1H4、HDAC2, 其中 SCN5A 的中介中心性最大, 可作为瓶颈节点(见表 5); 逍遥散特有靶点有 SCN5A、IL1B、FADD、FAS、SCN1A、KCNQ1、CACNA1D、SCN3A、SCN2A、CYP11A1, 其中 SCN5A 的介度也最高、中介中心性也最大, 同样可作为中心节点和瓶颈节点(见表 6)。综上所述, 三种中药复方中治疗抑郁症的化学成分主要有槲皮素(Quercetin)、麻黄碱(Ephedrine)和月桂酸(Lauric Acid), 其潜在抗抑郁靶点包括共有和特有靶点 PGR、AR、PTGS2、PPARG、ESR1、NR3C2、PPARD、GABRA1、NR3C1、OPRK1、DRD1、GRIN2A、ADRB2、ACHE、ADRA2A、DRD2、GRIN1、TH、CYP11A1, SCN5A、ADORA1、WNT4、CACNA1D、KCNQ1、NR1H4、HDAC2、IL1B、FADD、FAS、SCN1A、SCN3A、SCN2A 共 32 个, 其中的重要节点有 PGR、AR、PTGS2 和 SCN5A, 可为抗抑郁新药开发提供研究思路。

4. 讨论

目前抑郁症发病机制的观点主要包括单胺类假说、脑源性神经营养因子假说、炎症介质假说和脑肠轴假说。单胺类假说作为抑郁症发病机制的主要假说, 其涉及的神经递质主要包括: 5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NA)和多巴胺(DA), 并已在实验和临床研究中得到明确证实[14]。脑源性神经营养因子(BDNF)对其神经细胞的生长、发育和保护有着十分重要的作用, 增强 BDNF 的功能能够有效治疗抑郁症[15][16]。炎症介质假说涉及的主要是炎性细胞因子对 HPA 轴的作用, 从而间接影响生命体的功能代谢, 发挥其治疗功能[17]。而脑肠轴假说主要是肠道菌群对抑郁症的影响, 也是研究的热门话题[18]。

近几年, 中药在治疗抑郁症中崭露头角, 加上网络药理学的兴起, 中药复方的治疗机制也逐渐清晰。半夏白术天麻汤中的甘草更是近几年抗抑郁复方中的高频中药[18], 另外复方中的半夏含有丰富的生物碱, 具有良好的抗炎效果[19], 推测可能通过炎症介质假说发挥抗抑郁作用。而关于甘草主要包括一些黄酮类、三萜类、甘草酸等化学物质, 具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等多种作用, 常常用于中药复方中纠正药物的偏差和毒性[18][19]。现有的实验也证明半夏白术天麻汤可以通过增强海马区的 BDNF 的 mRNA 表达水平, 从而改善其抑郁行为[20]。中医中的“郁证”往往是指肝气郁结, 因此以疏肝解郁、调气舒肝为主要治疗手段, 柴胡疏肝散也是其治疗的重要中药复方。方中柴胡为君, 可以疏肝理气; 香附、川芎和芍药为臣, 可以行气、缓解疼痛; 陈皮、枳壳为佐, 调理气血, 滋养肝脏; 甘草为使, 调和药性和毒性。楚天运等人发现柴胡疏肝散可以使 5-羟色胺(5-HT), 去甲肾上腺素(NE), 脑源性神经营养因子(BDNF)等递质上调, 同时使白细胞介素-6(IL-6), 白细胞介素-1 β (IL-1 β), 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)下调达到抗抑郁的目的[21], Juan Qiu 等人研究也证实柴胡疏肝散还可以使 IL-4 上调并使干扰素 γ 下调, 改善体内的炎症反应[22], 而 Ya-Min Liu 等人则发现该复方可以调控 BDNF 及其络氨酸激酶受体 B 从而发挥抗抑郁作用[23]。经典名方逍遥散出自《太平惠民和剂局方》[24], 具有疏肝解郁, 养血健脾之功效, 历史悠久, 临床应用广泛且疗效确切, 尤其是妇科调经、治疗肝胆、脾胃及神经系统疾病。逍遥散的抗抑郁成分柴胡皂苷 A、柴胡皂苷 D、阿魏酸、芍药苷、甘草苷、白术内酯主要来源于柴胡、白术、当归、白芍、炙甘草 5 味药

材[25]。研究表明, 逍遥散可调控脑肠肽在中枢与外周分布及肠道菌群异常时干预脑肠互动障碍, 进而改善慢性应激状态下的大脑与胃肠功能[26]。也有研究指出逍遥散可以调控大鼠内源性代谢产物, 进而保护并修复大脑组织和神经元, 维持生物体内环境稳态, 以此来发挥抗抑郁的作用[27]。

我们本次研究的三个中药复方“同病异治”抑郁症得到的信号通路主要涉及癌症的途径、神经活性配体-受体相互作用、cAMP 信号通路、钙信号通路、癌症中的蛋白多糖、乙型肝炎、MAPK 信号通路和 PI3K-Akt 信号通路。陈铭泰等人通过网络药理学研究方法发现逍遥散抗抑郁通路主要与神经内分泌、代谢、免疫炎症以及氧化应激相关信号通路有关[28]。PI3K-AKT 信号通路的激活在神经元抵抗各种刺激引起的死亡的过程中起着重要的调节作用[29]。Akt 的磷酸化可以通过保护线粒体的完整性和功能来抑制神经元凋亡[30]。MAPK 和 cAMP 信号通路都是细胞内信号通路, 这些通路可以整合外界刺激, 修饰受体的表达, 影响其功能并调节细胞的存活状态和神经可塑性, 因此与神经系统疾病密切相关[31]。在 2012 年, 成都中医药大学提出了在钙信号通路联合血脑屏障的基础上, 有效筛选保护神经的中药活性成分的新方法[32]。在 Jianfeng Chen 等人的研究中也证实神经活性配体-受体相互作用和钙信号通路为抑郁症的差异富集通路[33]。李亚强等人先利用血清中的 RNA 进行测序, 再对筛选出的 miRNA 进行富集分析, 表明其信号通路和癌症的途径、癌症中的蛋白多糖有关联[34]。

我们通过构建“化学成分-药物靶点”的互作网络, 进行模块和拓扑分析, 得到 PGR、AR、PTGS2 和 SCN5A 可能为抑郁症的潜在靶点。PGR 是一种蛋白编码基因, 含有 A、B 两种亚型的启动子, 参与 ERBB4 信号指令和松弛素信号通路, 影响其细胞的增殖分化, 调控生物基因表达。Diotel Nicolas 的研究表明 PGR 在大脑的许多区域都有表达, 同时也证实的 PGR 和神经发育可能存在一定的联系[35]。AR (雄激素受体) 编码的蛋白质作为类固醇激素激活的转录因子发挥作用, 包括矿皮质激素、孕激素和糖皮质激素受体[36]。性激素水平的变化是导致抑郁症的重要因素[37], 并且 AR 与抑郁症的易感性相关已被证实[38]。另外有实验证明在慢性轻度应激(CMS)小鼠模型中, 动物的抑郁行为由于 AR 的低表达而加重, 后期分析表明 AR 可能以调节 BDNF 的表达来使该模型下小鼠的抑郁行为发生改变[39]。PTGS (前列腺素内过氧化物合酶) 参与调控机体的炎症反应、血压、肿瘤新生以及凝血平衡等多种生理过程[40], 其同工酶 PTGS2 可促进癌细胞增殖, 从而导致家族性腺瘤性息肉病和胃溃疡。SCN5A 是电压门控通道的 α 亚基, 它的基因位于人体第三号染色体的短臂上, 介导了可兴奋膜的电压依赖性钠离子渗透性。研究证实, SCN5A 发生突变会严重影响心肌正常功能[41]。另外, 有研究发现 SCN5A 基因突变可引起钠离子通道活性的改变, 进而导致神经系统功能失常[42]。其他实验表明[43] [44] 钠离子通道在中枢神经系统中也有着广泛的表达, 所以提出该通道可能与抑郁症发病关系密切。

本次探讨的半夏白术天麻汤、柴胡疏肝散和逍遥散三个复方“同病异治”抑郁症, 跳出了对多个中药复方的单味中药材取交集的传统思维, 细化地针对复方中的共有和特有化学成分进行讨论, 缩小范围, 更加精准把握复方与抑郁症的关系, 得到了 cAMP 信号通路、钙信号通路、MAPK 信号通路、PI3K-Akt 信号通路等经典通路, 同时筛选到 PGR、AR、PTGS2 和 SCN5A 四个潜在抑郁靶点, 为抑郁症的临床治疗及新药研发提供借鉴思路。

基金项目

成都中医药大学杏林学者学科人才科研提升计划(ZRQN2020001); 四川省中医药管理局 2021 年度中医药科研专项课题(2021MS108); 四川省青年科技创新团队项目(19CXTD0055)。

参考文献

- [1] Herrman, H., Kieling, C., McGorry, P., Horton, R., Sargent, J. and Patel, V. (2019) Reducing the Global Burden of

Depression: A *Lancet*—World Psychiatric Association Commission. *The Lancet*, **393**, e42-e43.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32408-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32408-5)

- [2] 刘琦. 抑郁症离我们并不遥远[J]. 江苏卫生保健, 2020(12): 8-9.
- [3] 张银. 栀子豉汤基于神经保护作用的抗抑郁物质基础及作用机制研究[D]: [硕士学位论文]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2020.
- [4] 刘文雯, 木本荣, 钟馨, 志航, 刘文萱, 卢长青, 梁小清, 王冬梅, 国锦琳. 基于网络药理学和生物信息学探索逍遥散和柴胡疏肝散“同病异治”抑郁症的作用机制[J]. 中医学, 2021, 10(2): 200-215.
- [5] 冯殿伟. 抑郁症治疗靶标及其药物研发进展[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(4): 443-449.
- [6] 李阳, 赵钟辉, 刘姝含, 于姚, 郭建友, 郭蓉娟. 抑郁症肝郁脾虚证的中医药研究概况[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(1): 335-338.
- [7] 程奇武. 半夏白术天麻汤合甘麦大枣汤治疗风痰阻络型中风后抑郁症的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(33): 128-129.
- [8] 熊盈, 郭蓉娟, 李英, 宋大迁, 王鹏宇, 魏珂. 柴胡疏肝散加减治疗老年抑郁症临床研究[J]. 中西医结合研究, 2021, 13(3): 159-162+169.
- [9] 任思琦, 赵峰, 虞鹤鸣. 逍遥散治疗抑郁症的研究进展[J]. 中医学报, 2021, 49(4): 112-116.
- [10] 宗阳, 陈婷, 董宏利, 居文政. 基于网络药理学四逆散治疗抑郁症的作用机制探讨[J]. 中草药, 2019, 50(20): 4995-5002.
- [11] 赵心华, 安娜. 越鞠丸治疗抑郁症的临床疗效及安全性观察[J]. 浙江中医杂志, 2020, 55(12): 874-875.
- [12] 吴源陶, 邹译娴, 王理槐. 运用网络药理学探讨开心散治疗抑郁症的作用机制[J]. 湖南中医药大学学报, 2020, 40(4): 445-451.
- [13] 郑好飞, 杨巧丽, 刘颖. 浅谈中医学思想与“精准医学”理念的相通之处[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(6): 2369-2371.
- [14] Ferrari, F. and Villa, R.F. (2017) The Neurobiology of Depression: An Integrated Overview from Biological Theories to Clinical Evidence. *Molecular Neurobiology*, **54**, 4847-4865. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-0032-y>
- [15] 乔卉, 安书成, 徐畅. BDNF 与抑郁症的研究现状及进展[J]. 生理科学进展, 2011, 42(3): 195-200.
- [16] Schmitt, K., Holsboer-Trachsler, E. and Eckert, A. (2016) BDNF in Sleep, Insomnia, and Sleep Deprivation. *Annals of Medicine*, **48**, 42-51. <https://doi.org/10.3109/07853890.2015.1131327>
- [17] 姚媛, 周艺, 周婷婷. 抑郁症致病机制及中药治疗抑郁症的机制研究[J]. 药学实践杂志, 2018, 36(3): 193-197.
- [18] 于冰清, 邵欣欣, 付晓凡, 周梦婕, 陈聪. 抗抑郁中药复方的组方特点及作用机制研究[J]. 中草药, 2021, 52(11): 3344-3352.
- [19] 罗强, 梁晓宇, 刘鑫, 张文锐. 半夏化学成分及药理作用研究进展[J]. 特产研究, 2020, 42(5): 54-60.
- [20] 李岩. 半夏白术天麻方抗抑郁作用与大鼠脑海马 BDNF 表达的实验研究[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2015.
- [21] 楚天云, 巩子汉, 弓永莉, 王新宇, 聂文祎, 张欢润, 左阳, 岳广欣, 梁媛. 柴胡疏肝散联合腹针治疗慢性疼痛所致抑郁的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(9): 94-99.
- [22] Qiu, J., Hu, S.-Y., Zhang, C.-H., Shi, G.-Q., Wang, S.-E. and Xiang, T. (2014) The Effect of Chaihu-Shugan-San and Its Components on the Expression of ERK5 in the Hippocampus of Depressed Rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **152**, 320-326. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.01.004>
- [23] Liu, Y.-M., Hu, C.-Y., Shen, J.-D., Wu, S.-H., Li, Y.-C. and Yi, L.-T. (2017) Elevation of Synaptic Protein Is Associated with the Antidepressant-Like Effects of Ferulic Acid in a Chronic Model of Depression. *Physiology & Behavior*, **169**, 184-188. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.12.003>
- [24] 吴丹, 高耀, 邢婕, 田俊生, 秦雪梅. 逍遥散治疗肝郁脾虚型抑郁症的药理作用机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(8): 187-193.
- [25] 宫文霞, 周玉枝, 李肖, 秦雪梅, 杜冠华. 当归抗抑郁化学成分及药理作用研究进展[J]. 中草药, 2016, 47(21): 3905-3911.
- [26] 王浩, 王少贤. 慢性心理应激肝郁脾虚证与微生物-脑-肠轴相关性探讨及逍遥散干预机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(24): 193-200.
- [27] 郭晓擎, 田俊生, 史碧云, 邢婕, 贾金萍, 张丽增, 秦雪梅. 南柴胡和北柴胡组成的逍遥散抗抑郁作用的

- ¹H-NMR 代谢组学研究[J]. 中草药, 2012, 43(11): 2209-2216.
- [28] 陈铭泰, 肖娇, 林海丹, 李颖, 黎美欢, 栾杰男, 张忠. 基于网络药理学探讨逍遥散对动脉粥样硬化和抑郁症“异病同治”的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(17): 4099-4111.
- [29] Dai, H.-B., Xu, M.-M., Lv, J., Ji, X.-J., Zhu, S.-H., Ma, R.-M., *et al.* (2016) Mild Hypothermia Combined with Hydrogen Sulfide Treatment During Resuscitation Reduces Hippocampal Neuron Apoptosis Via NR2A, NR2B, and PI3K-Akt Signaling in a Rat Model of Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury. *Molecular Neurobiology*, **53**, 4865-4873. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9391-z>
- [30] Jembrek, M.J., Radovanović, V., Vlainić, J., Vuković, L. and Hanžić, N. (2018) Neuroprotective Effect of Zolpidem against Glutamate-Induced Toxicity Is Mediated via the PI3K/Akt Pathway and Inhibited by PK11195. *Toxicology*, **406-407**, 58-69. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2018.05.014>
- [31] Funk, A.J., McCullumsmith, R.E., Haroutunian, V. and Meador-Woodruff, J.H. (2012) Abnormal Activity of the MAPK- and cAMP-Associated Signaling Pathways in Frontal Cortical Areas in Postmortem Brain in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, **37**, 896-905. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.267>
- [32] 成都中医药大学. 基于钙信号通路调节的中药脑靶向神经保护有效成分筛选方法研究[Z]. 成都: 成都中医药大学, 2012.
- [33] Chen, J., Wang, Z., Wang, W., Ren, S., Xue, J., Zhong, L., *et al.* (2020) SYT16 Is a Prognostic Biomarker and Correlated with Immune infiltrates in Glioma: A Study Based on TCGA Data. *International Immunopharmacology*, **84**, Article ID: 106490. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106490>
- [34] 李亚强. 卒中后抑郁患者外周血清外泌体 miRNA 表达谱研究[D]: [硕士学位论文]. 淮南: 安徽理工大学, 2020.
- [35] Diotel, N., Servili, A., Gueguen, M.-M., Mironov, S., Pellegrini, E., Vaillant, C., *et al.* (2011) Nuclear Progesterone Receptors Are Up-Regulated by Estrogens in Neurons and Radial Glial Progenitors in the Brain of Zebrafish. *PLoS ONE*, **6**, Article ID: e28375. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028375>
- [36] 周江宁, 闫雪波. 抑郁症发病的下丘脑中枢驱动调节机制[J]. 中国科学技术大学学报, 2008, 38(8): 967-977.
- [37] Paech, K., Webb, P., Kuiper, G.G.J.M., Nilsson, S., Gustafsson, J.-Å., Kushner, P.J., *et al.* (1997) Differential Ligand Activation of Estrogen Receptors ER α and ER β at AP1 Sites. *Science*, **277**, 1508-1510. <https://doi.org/10.1126/science.277.5331.1508>
- [38] Wang, S.-S., Kamphuis, W., Huitinga, I., Zhou, J.-N. and Swaab, D.F. (2008) Gene Expression Analysis in the Human Hypothalamus in Depression by Laser Microdissection and Real-Time PCR: The Presence of Multiple Receptor Imbalances. *Molecular Psychiatry*, **13**, 786-799. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.38>
- [39] Hung, Y.-Y., Huang, Y.-L., Chang, C. and Kang, H.-Y. (2019) Deficiency in Androgen Receptor Aggravates the Depressive-Like Behaviors in Chronic Mild Stress Model of Depression. *Cells*, **8**, Article No. 1021. <https://doi.org/10.3390/cells8091021>
- [40] 刘春杰, 刘奕兵, 杨丽华, 余思聪. 四物汤作用机制的网络药理学初步分析[J]. 中药材, 2019, 42(8): 1896-1902.
- [41] Denham, N.C., Pearman, C.M., Ding, W.Y., Waktare, J., Gupta, D., Snowdon, R., *et al.* (2019) Systematic Re-Evaluation of SCN5A Variants Associated with Brugada syndrome. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, **30**, 118-127. <https://doi.org/10.1111/jce.13740>
- [42] 叶尔肯别克·沙德克, 木胡牙提·乌拉斯汗, 刘志强, 杨玉春, 何鹏义. SCN5A 基因 H558R 位点多态性与新疆地区维吾尔族心房颤动的相关性研究[J]. 临床心血管病杂志, 2016, 32(11): 1102-1106.
- [43] 王军, 宗志红, 欧绍武, 王运杰, 任成涛, 林毅, 孟晓娜. 编码脑组织 Nav1.5 钠通道新外显子的克隆、鉴定和分布[J]. 生物化学与生物物理进展, 2007, 34(3): 255-259.
- [44] Ren, C.-T., Li, D.-M., Ou, S.-W., Wang, Y.-J., Lin, Y., Zong, Z.-H., *et al.* (2012) Cloning and Expression of the Two New Variants of Nav1.5/SCN5A in Rat Brain. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **365**, 139-148. <https://doi.org/10.1007/s11010-012-1253-7>