

基于网络药理学与生物信息学探索天台乌药散治疗抑郁症的作用机制

钟馨*, 木本荣*, 刘文雯, 黄志航, 梁小清, 卢长青, 王冬梅#, 王海#

成都中医药大学, 四川 成都

Email: *dongmeiwang@cdutcm.edu.cn, #wanghai@cdutcm.edu.cn

收稿日期: 2021年2月11日; 录用日期: 2021年3月1日; 发布日期: 2021年3月15日

摘要

目的: 使用网络药理学和生物信息学的方法探讨天台乌药散治疗抑郁症的作用机制研究。方法: 利用Batman-TCM得到天台乌药散的化学活性成分与作用靶点信息, 使用Cytoscape3.7.2软件绘制成分-靶点相互作用网络关系; 通过基因表达集芯片数据库(GEO DataSets)查找抑郁症芯片, 利用R语言绘制差异基因的火山图与气泡图; 运用String网站在线分析天台乌药散与抑郁症芯片的蛋白质相互作用关系图(Protein-Protein Interaction, PPI), 基于此使用Cytoscape3.7.2构建化学成分-疾病靶点作用网络; 使用DAVID6.8获得基因本体(Gene Ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路分析, 再使用Rstudio画出通路的气泡图。结果: 通过构建成分-疾病靶点作用网络发现: β -紫罗酮(Beta-Ionone)、 γ -氨基丁酸(Gamma-Aminobutyric Acid)、蒿属酮(Artemisia Ketone)、(E)-9-异丙基-6-甲基-5,9-癸二烯-2-酮((E)-9-Isopropyl-6-Methyl-5,9-Decadiene-2-One)、百里香酚(Thymol)是发挥作用的主要化学成分, AR、OXT、IGF1、UBE2B、NEDD4是主要的作用靶点。GO和KEGG通路共发现有效通路(p value < 0.05) 111条, 其中KEGG通路6条, GO通路(包括BP、MF、CC) 105条。KEGG通路主要富集于Calcium信号通路、癌症的通路、卵巢类固醇生成、ALS通路从而发挥抗抑郁的作用。结论: 初步探索了天台乌药散治疗抑郁症的作用靶点和通路信息, 表明天台乌药散治疗抑郁症是以“多成分、多靶点”网络的形式发挥作用, 为天台乌药散抗抑郁的研发提供参考。

关键词

网络药理学, 生物信息学, 天台乌药散, 抑郁症

Explore the Mechanism of Tiantai Wuyao Powder in Treating Depression Based on Network Pharmacology and Bioinformatics

*共同第一作者。

#通讯作者。

Xin Zhong*, Benrong Mu*, Wenwen Liu, Zhihang Huang, Xiaoqing Liang, Changqing Lu, Dongmei Wang#, Hai Wang#

Chengdu University of TCM, Chengdu Sichuan

Email: #dongmeiwang@cdutcm.edu.cn, *wanghai@cdutcm.edu.cn

Received: Feb. 11th, 2021; accepted: Mar. 1st, 2021; published: Mar. 15th, 2021

Abstract

Objective: To investigate the mechanism of TiantaiWuyao Powder in the treatment of depression using network pharmacology and bioinformatics. **Methods:** Batman-TCM was used to obtain the information of chemically active components and action targets of TiantaiWuyao Powder. Cytoscape3.7.2 software was used to draw the relation of components-targets interaction network. Find depression chips through the gene expression set chip database (GEO DateSets). A volcanic and bubble map of differential genes was drawn using R language. STRING website online was used to analyze the protein interaction between TiantaiWuyao Powder and depression chip (Protein-Protein Interaction, PPI). Use Cytoscape3.7.2 to construct chemical compositions-disease targets action network. Use David6.8 to obtain gene ontology (gene ontology, GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) pathway analysis. And then use the Rstudio to draw the bubble diagram of the path. **Results:** By constructing a network of components-disease targets, it was found that Beta-ionone, Gamma-aminobutyric acid, (E)-9-isopropyl-6-methyl-5,9-decadiene-2-one, and Thymol are the main chemical components of the action. AR, OXT, IGF1, UBE2B, NEED4 are the main targets. GO and KEGG pathways found 111 effective pathways (p value < 0.05), among which, there are 6 KEGG pathways, and 105 GO pathways (including BP, MF, CC). KEGG pathways are mainly enriched in calcium signaling pathway, cancer pathway, ovarian steroidogenesis, ALS collaterals, thus playing an anti-depressive role. **Conclusion:** The target and pathway information of TiantaiWuyao Powder in the treatment of depression were preliminarily explored, which indicated that TiantaiWuyao Powder in the treatment of depression acted in the form of “multi-component, multi-target” network, which provided reference for the research and development of TiantaiWuyao Powder in the treatment of depression.

Keywords

Network Pharmacology, Bioinformatics, TiantaiWuyao Powder, 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. 前言

抑郁症(Depression)是目前生活中比较常见的疾病, 它的发病因素很多, 是内在原因与外在原因的统一作用结果。其临床症状主要表现为: 长时间情绪低落、眼神涣散、注意力不集中、思维缓慢等[1]。目前临床上的主要抗抑郁药物为多虑平、阿米替林、马普替林等西药, 虽然有一定的效果, 但是其存在口干、嗜睡等副作用, 且容易对药物产生依赖性[2]。基于此, 许多学者开始将目光放在中医药上。中医自古讲究整体观念和辩证论治, 使用中医药治疗抑郁症能减少副作用的发生, 还能更好地调节身体各项机

能[3]。中医认为郁症主要郁结于肝肾，破解此困境主要在于疏肝行气[4] [5]，许多研究就在此基础上实施，比如：柴胡疏肝散[6]、越鞠丸[7]、逍遥散[8]、四逆散[9]等名方治疗抑郁症。

网络药理学[10] (network pharmacology)是基于系统生物学的一门新兴学科，它通过节点(Nodes)与边(Edges)的关系反映“药物-靶点-疾病”的关系，从而达到多条途径共同作用的效果，使得在研发新药时能够减少成本、降低副作用的发生。生物信息学[11] (Bioinformatics)是一门多学科的交叉学科，它是计算机科学、数学、化学、生物学等多学科相互渗透，使用计算机检索、搜集、储存、分析的一门学科。网络药理学与生物信息学有交叉的地方，但也有不同的地方。因此，将两者结合可以互补，发挥两者的最大优势。

天台乌药散这副方剂出自《医学发明》，其具有疏肝行气、止痛散寒之药效。本方由乌药、木香、小茴香、青皮、高良姜、巴豆、川楝子、槟榔构成。该方主治气滞寒凝，通过中医的辨证论治，异病同治等理论，其治疗胃溃疡、前列腺炎等疾病方面有一定的效果[12]。目前临床上的运用主要根据其止痛散寒的功效，例如：天台乌药散用来治疗疝症[13]、睾丸炎[14]、女性压力性尿失禁[15]等，从研究结果来看，颇有成效，具有统计学意义。本研究则基于天台乌药散加减味治疗女性压力性尿失禁的基础，探究基于网络药理学与生物信息学的天台乌药散对抑郁症的作用机制，以期为中医临床研发抗抑郁药物或者抗抑郁的其他科研作为参考。

2. 研究对象与方法

2.1. 天台乌药散化学成分收集

天台乌药散由乌药、木香、小茴香、青皮、高良姜、巴豆、川楝子、槟榔 8 味中药构成。查阅《方剂学》(普通高等教育“十三五”规划教材武密书主编)和中药化学数据库 TCMID (<http://www.megabionet.org/tcmid/>)获得天台乌药散药方的有效组成成分，通过 Batman-TCM (<http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/>)在线数据分析平台，检索天台乌药散中每味中药对应的有效化学成分和靶点信息，设置评分 ≥ 20 、 $p < 0.05$ 且选择已经被证实的或者存在于 DrugBank 中的数据，将重复的靶点进行去重处理。把获取的有效成分和靶点按照一一对应的关系整理。

2.2. 抑郁症芯片的获取以及筛选差异基因

在美国国立生物技术信息中心 NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)数据库中找到 GEO DataSets 数据库，检索“Depression”，出来一系列结果后，再选择“Homo sapiens”。芯片选择的要求：① 所有样本中既包括正常组又包括患病组；② GEO2R 分析后的 logFC 的值既有正数也有负数。使用 R 语言 limma 包对得到的芯片进行分析，设置 p value 值和 logFC 的值，绘制火山图和气泡图。

2.3. 蛋白质互作网络(PPI)的建立及聚类模块分析

将天台乌药散所有靶点去重后和筛选后的抑郁症芯片的靶点利用 Venn (<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>)找出共有靶点，将共有靶点下载整理成表格，再将共有靶点放入 String (<https://string-db.org/>)得到蛋白质-蛋白质相互作用网络(PPI)。把 PPI 的数据导入到 Cytoscape3.7.2，利用插件 ClusterViz 进行 MCODE 聚类分析。找出聚类比较好的模块，并对其进行 KEGG 通路分析。

2.4. 天台乌药散化学成分与抑郁症靶点作用网络的建立

将抑郁症芯片的靶点找出后，和天台乌药散的靶点取交集。接着找这些交集靶点对应的化学成分，

构建一个 network 的 Excel 工作表, 再根据化学成分和靶点的类型构建属性文件。将这两个文件导入 Cytoscape3.7.2, 构建成分-疾病靶点作用靶点。

2.5. GO 和 KEGG 通路分析

将天台乌药散与抑郁症芯片的共有靶点放入 DAVID6.8 (<https://david.ncifcrf.gov/>), 选择“GOTERM_BP_DIRECT”、“GOTERM_CC_DIRECT”、“GOTERM_MF_DIRECT”、“KEGG_PATHWAY”四个选项, 进行 GO (Gene Ontology 基因本体)和 KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes 京都基因与基因组百科全书)通路分析, 运行后下载数据。使用 R 语言中的 ggplot2 包绘制相关气泡图。

3. 结果

3.1. 天台乌药散成分及靶点的收集

根据《方剂学》教材和 TCMID、Batman-TCM 数据库得到天台乌药散的单味药以及单味药的有效化学成分、靶点信息。通过设置筛选的参数, 最后得到天台乌药散的有效化学成分 120 种、靶点 1589 个(见表 1)。根据有效化学成分和靶点信息构建有效成分-靶点的关系文件和属性文件, 并将其导入 Cytoscape3.7.2 作图, 作出天台乌药散成分-靶点网络(见图 1)。该网络一共包括 1706 个节点(成分 120 个节点, 靶点 1586 个节点)和 6687 条边, 中间呈矩阵状排列的菱形是靶点, 外围的三角形构成的则是化学成分。三角形和菱形的形状越大, 度值越大, 说明发挥的作用也越大。度值(Degree)是评价靶点与成分之间相关性的一个重要指标。

Table 1. Number of ingredients and targets of TiantaiWuyao Powder

表 1. 天台乌药散成分和靶点数目

复方	单味药	成分数目	靶点数目
天台乌药散	乌药	14	349
	木香	50	1191
	小茴香	3	83
	青皮	10	459
	高良姜	12	231
	巴豆	18	603
	川楝子	3	239
	槟榔	16	567
	合计	120	1586

在有效成分-靶点网络中发现 9 个度值(Degree)大于 200 的有效成分, 分别是: Betulin (Degree = 328)、Beta-Ionone (Degree = 263)、Artemisia Ketone (Degree = 262)、(E)-9-Isopropyl-6-Methyl-5,9-Decadiene-2-One (Degree = 262)、Caproic Acid (Degree = 233)、Arachidic Acid (Degree = 225)、Myristic Acid (Degree = 225)、Lauric Acid (Degree = 225)、Gamma-Aminobutyric Acid (Degree = 205)。其中 Arachidic Acid 属于巴豆的化学成分, Caproic Acid 属于槟榔的化学成分, Myristic Acid 属于川楝子的化学成分, Betulin、Beta-Ionone、Artemisia Ketone、(E)-9-Isopropyl-6-Methyl-5,9-Decadiene-2-One、Gamma-Aminobutyric Acid 是木香的化学成分, Lauric Acid 属于青皮的化学成分。度值排在前五的靶点: PGR (Degree = 35)、AR (Degree = 35)、ESR1 (Degree = 33)、ADORA1 (Degree = 30)、NR3C2 (Degree = 24)。



Figure 1. TiantaiWuyao powder active component-target network. A triangle represents an active component: ▲: Ba Dou; ▲: Qing Pi; ▲: Gao Liangjiang; ▲: Wu Yao; ▲: Mu Xiang; ▲: Xiao Huixiang; ▲: Chuanlianzi; ▲: Bing Lang; The rhombus represents the target: ◆: Ba Dou; ◆: Qing Pi; ◆: Gao Liangjiang; ◆: Wu Yao; ◆: Mu Xiang; ◆: Xiao Huixiang; ◆: Bing Lang; The reason for the failure to show the corresponding target information of ChuanLianzi: because the target of this component is the same as that of other components, it can only show the non-repeated target on the map

图 1. 天台乌药散有效成分 - 靶点网络。三角形代表有效成分: ▲: 巴豆; ▲: 青皮; ▲: 高良姜; ▲: 乌药; ▲: 木香; ▲: 小茴香; ▲: 川楝子; ▲: 槟榔; 菱形代表靶点: ◆: 槟榔; ◆: 巴豆; ◆: 青皮; ◆: 高良姜; ◆: 乌药; ◆: 木香; ◆: 小茴香; 图中未能展示川楝子对应靶点信息的原因: 因为该成分的靶点与其他成分的靶点相同, 在图上只能显示不重复的靶点

3.2. 抑郁症芯片的获取以及筛选差异基因

在 NCBI 数据库中找到 GEO DataSets 数据库, 检索“Depression”, 出来一系列结果后, 再选择“Homo sapiens”。最终找到编码为 GSE12654 的基因芯片, 该芯片包括 11 例患有抑郁症的样本和 15 例正常对照样本, 一共 26 例样本。用 GEO2R 进行分析, 将得到的数据下载。一方面将原始数据导入 R 语言, 使用 ggplots 包绘制火山图, 纵坐标取 $-\log_{10}P$ Value, 横坐标取 \log_2FC (见图 2)。另一方面将原始数据用 excel 打开, 设置参数 P .value < 0.05, $\log_2FC > 0.5$ 或 $\log_2FC < -0.5$, 从而筛选出抑郁症的差异表达基因。本次筛选得到上调基因 162 个, 下调基因 117 个。如图 2 所示, 绿色圆点表示下调基因, 红色圆点表示上调基因, 黑色圆点表示不显著基因。另外, 在检索出芯片后下载 Series Matrix File(s)压缩包, 绘制热图 (见图 3)。此热图包括 26 个样本, 279 个基因。

3.3. 蛋白质互作网络(PPI)的建立及聚类模块分析

将天台乌药散与抑郁症芯片 GSE12654 整理后, 求出共有靶点, 一共有 48 个共有靶点, 把这 48 个靶点导入 String, 隐藏没有相互作用的靶点, 从而得到药物与疾病相互作用的 PPI (见图 4)。这个 PPI 共包括 48 个节点, 97 条边, 平均每个度的得分是 4.04。将 PPI 的数据以 TSV 的格式输出, 再将其导入

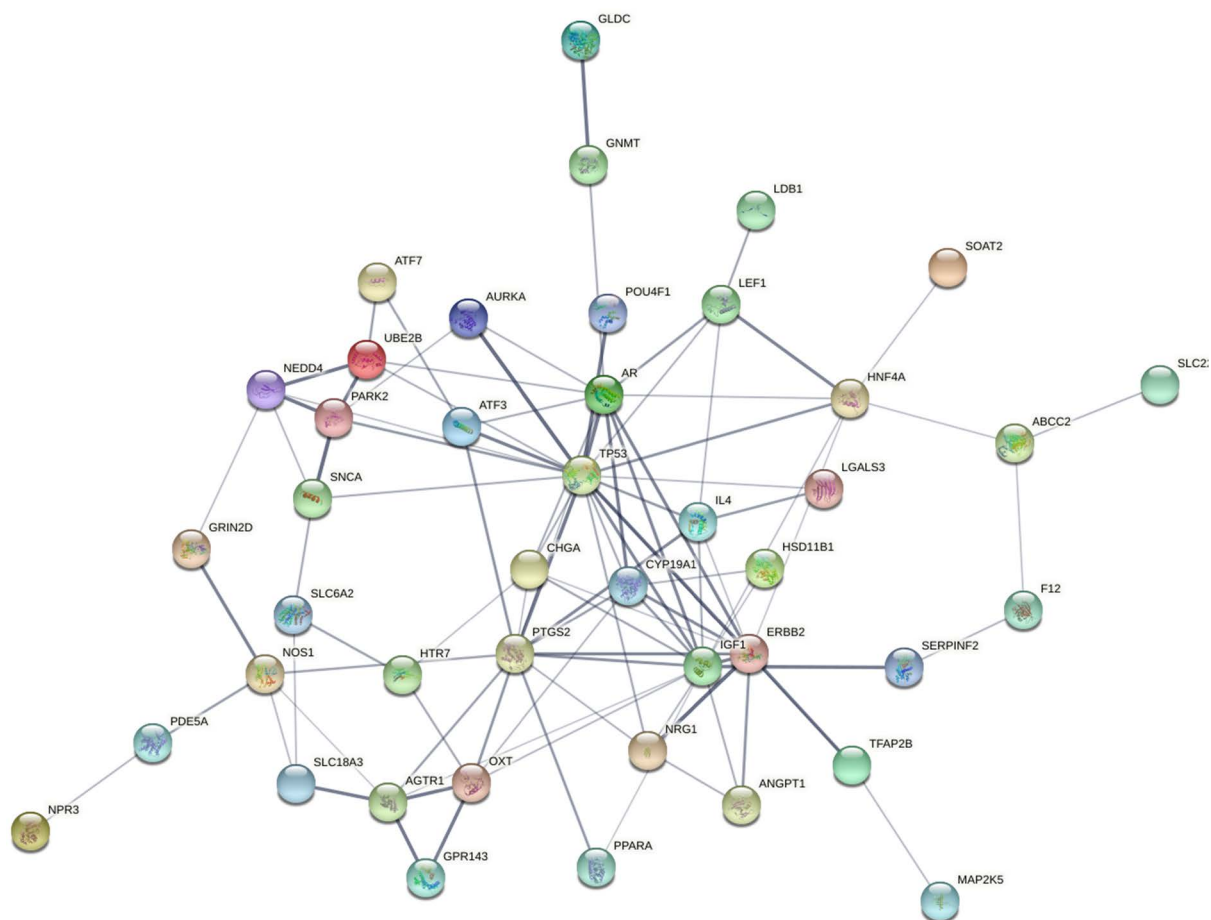


Figure 4. TiantaiWuyao Powder and GSE12654 common target protein-protein interaction network (PPI)
图 4. 天台乌药散与 GSE12654 共有靶点蛋白质 - 蛋白质互作网络(PPI)

Table 2. Analysis on the common target module GSE12654 TiantaiWuyao Powder and depression chip
表 2. 天台乌药散与抑郁症芯片 GSE12654 共有靶点模块分析

编号	模块	打分	节点	边
1		7.111	10	32

本模块包括 IL4、NRG1、TP53、CYD19A1、IGF1、ERBB2、CHGA、AR、HNF4A 等 10 个基因。对其进行 KEGG 分析后，选择 $p \text{ value} < 0.05$ 的通路，主要是：前列腺癌、在癌症中的通路、癌症中的蛋白多糖、癌症中的微 RNA、膀胱癌、PI3K-Akt 信号通路、卵巢类固醇生成。

3.4. 天台乌药散化学成分与抑郁症靶点作用网络的建立

将前期准备好的 network 文件和属性文件导入 Cytoscape3.7.2。该网络包括 137 个节点，258 条边。其中 48 个节点是属于抑郁症芯片 GSE12654 的靶点，剩下的 89 个节点是天台乌药散的化学成分。中间的菱形代表靶点，外围的圆形代表化学成分。靶点和成分的颜色变化是随着度值(Degree)的大小而发生变化的(见图 5)。

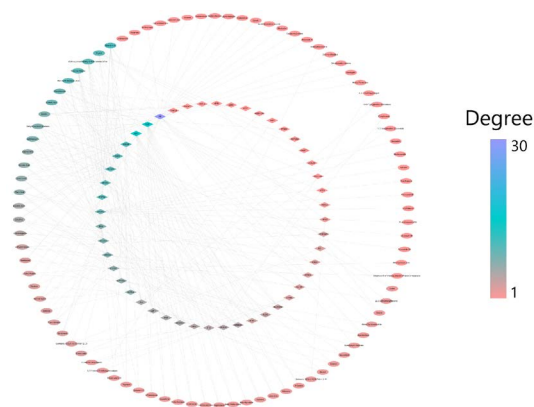


Figure 5. Active chemical composition of TiantaiWuyao powder and disease target network

图 5. 天台乌药散有效化学成分 - 疾病靶点网络

3.5. GO 和 KEGG 通路分析

将天台乌药散与抑郁症芯片 GSE12654 的共有靶点输入 DAVID6.8 (<https://david.ncicrf.gov/>), 总共获得 111 条通路信息(p value < 0.05)其中 GO 通路一共 105 条, KEGG 通路一共 6 条(表 3), BP 共有 67 条, CC 共有 11 条, MF 共有 27 条。把分析得到的数据下载导入 R 语言, 使用 ggplot2 包绘制 GO (包括 MF、BP、CC)和 KEGG 的气泡图(图 6~9)。横坐标为富集指数, 纵坐标为 p value < 0.05 的项目名称。图中的圆圈大小代表这个项目包括的靶点数目, 颜色的深浅是随着 $-\log_{10}(p$ value) 的值的大小变化的。颜色越深, 圆圈越大, 则表明该项目很重要。反之, 亦是如此。

Table 3. KEGG pathway analysis of GSE12654

表 3. GSE12654 KEGG 通路分析

编号	通路	参与的靶点	p value
hsa05215	Prostate cancer	AR, ERBB2, LEF1, IGF1, TP53	1.08×10^{-3}
hsa04020	Calcium signaling pathway	HTR7, ERBB2, AGTR1, NOS1, GRIN2D	1.36×10^{-2}
hsa05200	Pathways in cancer	AR, ERBB2, LEF1, AGTR1, IGF1, PTGS2, TP53	1.52×10^{-2}
hsa04913	Ovarian steroidogenesis	IGF1, PTGS2, CYP19A1	2.68×10^{-2}
hsa05014	Amyotrophic lateral sclerosis (ALS)	NOS1, TP53, GRIN2D	2.79×10^{-2}
hsa05213	Endometrial cancer	ERBB2, LEF1, TP53	3.00×10^{-2}

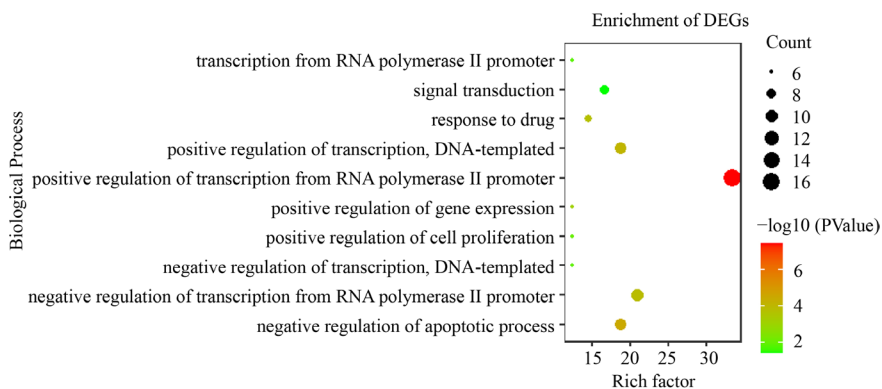


Figure 6. Biogenic process enrichment bubble chart of GSE12654

图 6. GSE12654 生物进程富集气泡图(BP)

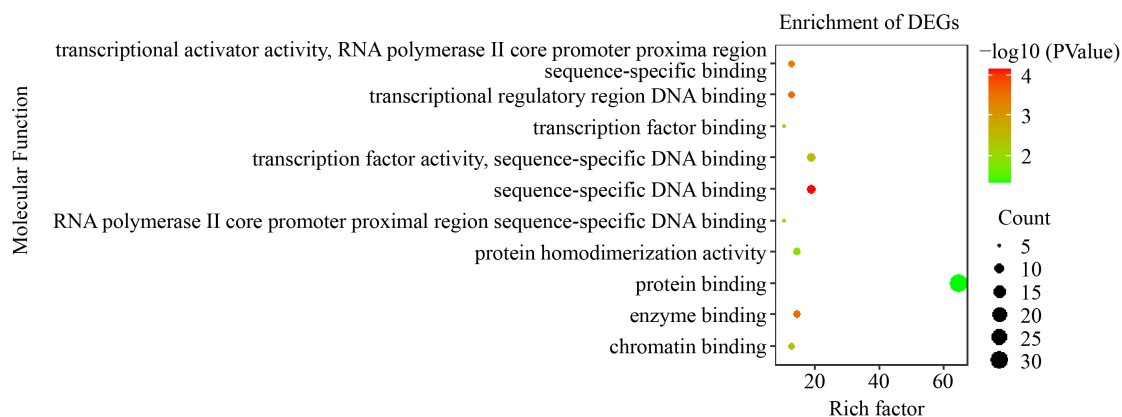


Figure 7. Molecular function enrichment bubble chart of GSE12654

图 7. GSE12654 分子功能富集气泡图(MF)

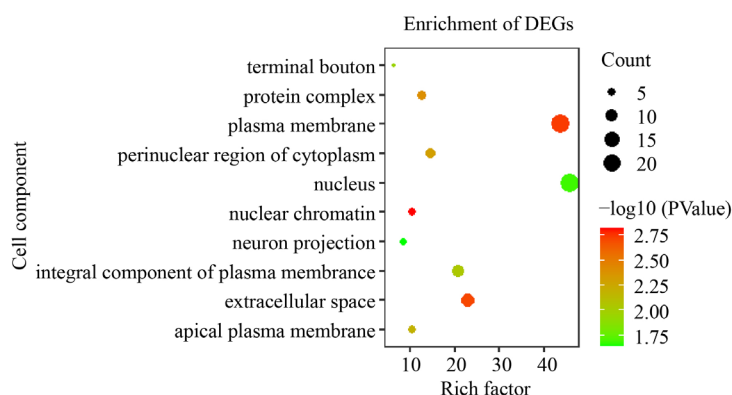


Figure 8. Cell component enrichment bubble chart of GSE12654

图 8. GSE12654 细胞成分富集气泡图(CC)

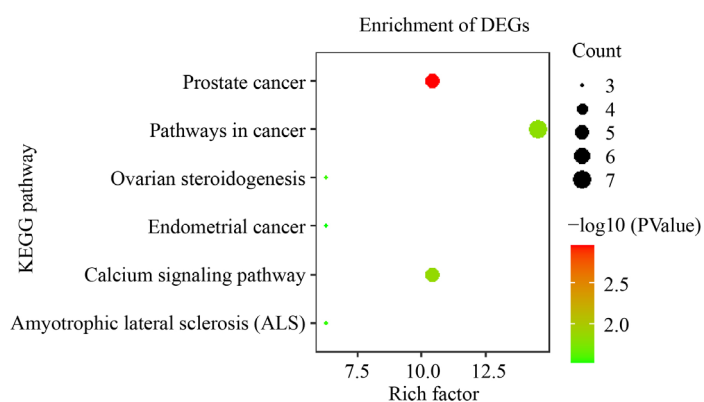


Figure 9. KEGG pathway enrichment bubble chart of GSE12654

图 9. GSE12654KEGG 通路富集气泡图(KEGG)

4. 讨论

本研究共找到天台乌药散的有效化学成分 120 个,有效靶点共 1586 个。在天台乌药散有效成分-靶点网络图中,分析度值(Degree)排名前 9 的化学成分,并将其与单味药一一对应。根据对应的结果可以看出,起作用最大的是木香、青皮和槟榔三味药。临床上曾有刘彦武等学者[16]使用木香顺气丸加减联合草

酸艾司西酞普兰片治疗抑郁症,有成效,其结果具有显著意义。木香顺气丸包括木香、青皮、槟榔三味中药,这一临床结果也证明本方可以用于抗抑郁的治疗,也证明本研究基于网络药理学和生物信息学研究的作用机制是有成效的。Giovanna Traina 等人[17]表明用于减少脑内花生四烯酮(Arachidic Acid)周转的药物可以控制情绪障碍,如:抑郁。

在成分-疾病靶点网络中,选择度值(Degree)排名前五的成分和靶点分析。度值(Degree)排名前五的成分:Beta-Ionone (Degree = 11)、Gamma-Aminobutyric Acid (Degree = 10)、Artemisia Ketone (Degree = 10)、(E)-9-Isopropyl-6-Methyl-5,9-Decadiene-2-One (Degree = 10)、Thymol (Degree = 10)。Gamma-Aminobutyric Acid 的含量能够很直观地反映抑郁,有研究表明运动干预可以有效地改善抑郁症状并且提高体内 Gamma-Aminobutyric Acid 的含量[18]。Victord 等学者[19]的研究表明 Thymol (百里香酚)能有效地逆转抑郁症状,并减少焦虑样症状。排名前五的疾病靶点:AR (Degree = 30)、OXT (Degree = 16)、IGF1 (Degree = 15)、UBE2B (Degree = 11)、NEDD4 (Degree = 10)。已有研究表明 OXT (催产素)在产后抑郁症中扮演着重要的角色。它有一定的抗抑郁作用,机制尚不明确,目前还在研究中[20]。在 KEGG 官网搜索 OXT 参加的通路,发现它的产生对 MAPK 信号通路和 Calcium 信号通路有一定的影响。Drinjakovic J 等人[21]研究表明 IGF1 上调与抑郁症的治疗和预后有关。NEDD4 作为 E3 泛素连接酶,NEDD4 在哺乳动物神经元和轴突和树突分支的关键调节剂中表达丰富[22] [23]。破坏 NEDD4 功能严重抑制非洲爪蟾轴突分支视网膜神经节细胞,敲除 NEDD4 会损害神经元的树突发育[23]。

抑郁症芯片 GSE12654 共有 279 个基因。本研究发现天台乌药散其中的 48 个靶点与抑郁症芯片 GSE12654 相互作用,通过 Cytoscape3.7.2 软件进行 MCODE 模块分析发现其中的 IGF1、CHGA、AR、HNF4A、IL4、PTGS2、TP53、NRG1、ERBB2、CYP19A1 与抑郁症的作用更紧密。这十个基因中参与的 KEGG 通路与现有研究相同的是:PI3K-Akt 信号通路, MicroRNAs 在癌症之间的通路。之后再对天台乌药散与抑郁症芯片 GSE12654 的 48 个共有靶点进行 GO 和 KEGG 分析。从 KEGG pathway 的分析结果来看,共有靶点主要作用于以下 6 条通路:① AR、ERBB2、LEF1、IGF1、TP53 等几个基因主要用于前列腺炎;② HTR7、ADORA2A、ERBB2、AGTR1、NOS1、GRIN2D 等主要在 Calcium 信号通路中发挥作用;③ AR、ERBB2、LEF1、AGTR1、IGF1、PTGS2、TP53 在癌症的通路中起作用;④ IGF1、PTGS2、CYP19A1 在卵巢类固醇生成环节产生影响;⑤ NOS1、TP53、GRIN2D 在 ALS 通路发挥作用;⑥ ERBB2、LEF1、TP53 在子宫内膜瘤中起作用。生物进程(BP)主要体现在对 RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控、细胞凋亡的负调控、对转录的正调控等进程上。这些共有靶点主要存在于细胞组成(CC)的质膜、核染色质、细胞外间隙中。分子功能(MF)主要体现在序列特异性 DNA 结合、转录调控区 DNA 结合、酶结合、转录激活活性、RNA 聚合酶 II 核心近端区域序列特异性结合等功能。

根据本文对成分-靶点的分析、成分-药物靶点的分析,药物-疾病共有靶点 PPI、药物-疾病共有靶点 PPI 聚类模块的分析和现有的研究结果结合,可以发现木香这味药材在抗抑郁中有着关键作用,并且也提示青皮、槟榔等药材与其他药合用能发挥抗抑郁作用。PI3K-Akt 信号通路是参与机体新陈代谢、细胞分化与凋亡的重要环节的通路之一[24]。这与我们之前研究得出的生物进程(BP)和分子功能(MF)大致相同[25]。Calcium 信号通路与神经、肌肉的兴奋性有关,钙离子的分泌会影响神经细胞的活性,从而影响抑郁行为[26]。这与目前比较火热的六大学说抗抑郁症机制中的下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)的作用机制联系起来[27]。这说明基于网络药理学和生物信息学探究天台乌药散抗抑郁的作用机制研究是有效果的。同时,本研究结果对临床用中医的角度治疗抑郁症和研发抗抑郁新药也有一定的参考价值。

基金项目

成都中医药大学科技发展基金(ZRQN2020001),四川省科技计划资助(2021YJ0113),中央本级重大增

减支项目(2060302)。

参考文献

- [1] 许鹏, 章程鹏. 基于抑郁症发病机制的中药防治规律[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(7): 232-238.
- [2] 朱建峰, 金卫东. 抗抑郁药物的不良反应[J]. 医药导报, 2018, 37(10): 1198-1202.
- [3] 钱馨, 余情, 吴子健, 胡玲. 中医治疗抑郁症综述[J]. 名医, 2018(9): 122.
- [4] 邓少东, 郭上诗, 江晓雯, 叶锦崇, 王颖, 叶海仪. 基于网络药理学研究巴戟天抗抑郁的分子作用机制[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(2): 147-150+278-279.
- [5] 丛梦雨, 梁晓霞, 陈丰连, 曹骋, 王术玲. 疏肝理脾类方调控色氨酸代谢的抗抑郁作用机制及共性药效物质[J/OL]. 中国中药杂志. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20210120.402>
- [6] 卢玲, 庄胜, 陈炜, 玉倩, 汪顺贵, 李华霞, 刁丽梅. 柴胡疏肝散辅助治疗重度抑郁症的网络药理学研究[J]. 中国药房, 2020, 31(13): 1569-1574.
- [7] 邹之璐, 张煜萱, 陈刚. 越鞠丸治疗抑郁症及其中医内涵研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2018, 20(6): 875-879.
- [8] 高耀, 穆俊芳, 令狐婷, 周玉枝, 高晓霞, 田俊生, 秦雪梅. 逍遥散治疗抑郁症代谢网络的模块划分与生物学机制研究[J/OL]. 药理学学报. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2163.R.20201117.0956.009.html>
- [9] 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.
- [10] Maurizio, R. and Chiara, C. (2020) Drug Research Meets Network Science: Where Are We? *Journal of Medicinal Chemistry*, **63**, 8653-8666. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b01989>
- [11] Gao, Y., Zhao, H.L., Xu, T., Tian, J.S. and Qin, X.M. (2020) Identification of Crucial Genes and Diagnostic Value Analysis in Major Depressive Disorder Using Bioinformatics Analysis. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, **24**, 1-8. <https://doi.org/10.2174/1386207323999201124204413>
- [12] 李中国. 天台乌药散的临床应用[J]. 中医临床研究, 2012, 4(3): 96-97.
- [13] 万开成, 冯建文, 程超, 阳梅. 天台乌药散脐疗治疗腹股沟直疝 22 例[J]. 中医外治杂志, 2020, 29(2): 44-45.
- [14] 吴昊, 王学乾, 赵舒. 中医治疗慢性阑尾炎研究进展[J]. 河南中医, 2014, 34(10): 2065-2066.
- [15] 张春梅. 天台乌药散加减治疗女性压力性尿失禁的临床研究[J]. 中国现代医生, 2017, 55(30): 131-133+142.
- [16] 刘彦武, 康治臣, 李颖, 宋宇. 木香顺气丸加减联合草酸艾司西酞普兰片治疗抑郁症的临床研究[J]. 中国医药科学, 2014, 4(8): 84-86.
- [17] Traina, G. and Cocchi, M. (2020) Mast Cells, Astrocytes, Arachidonic Acid: Do They Play a Role in Depression? *Applied Sciences*, **10**, 3455. <https://doi.org/10.3390/app10103455>
- [18] 杜远, 王龙, 张许来, 刘宝贵, 戴兢, 吴惠玲, 薛扬, 胡宏燕, 刘金同. 运动对抑郁症症状、认知功能和 γ -氨基丁酸影响的对照研究[J]. 中华全科医学, 2019, 17(9): 1547-1550.
- [19] Capibaribe, V.C.C., Mallmann, A.S.V., Lopes, I.S., Oliveira, I.C.M., Oliveira, N.F., Chaves, R.C., Fernandes, M.L., Araujo, M.A., Silva, D.M.A., Valentim, J.T., Filho, A.J.M.C., Macêdo, D.S., Vasconcelos, S.M.M., Carvalho, A.M.R. and Sousa, F.C.F. (2019) Thymol Reverses Depression-Like Behaviour and Upregulates Hippocampal BDNF Levels in Chronic Corticosterone-Induced Depression Model in Female Mice. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **71**, 1774-1783. <https://doi.org/10.1111/jphp.13162>
- [20] 邸天琪, 黄昱静, 高军. 催产素对产后抑郁症患者母性行为的调节作用[J]. 心理科学进展, 2020, 28(3): 456-464.
- [21] 刘红军, 吕毓虎. 有氧运动通过上调 IGF1 改善抑郁症大鼠的学习记忆能力[J]. 广州体育学院学报, 2014, 34(3): 101-106.
- [22] Drinjakovic, J., Jung, H., Campbell, D.S., Strohlic, L., Dwivedy, A. and Holt, C.E. (2010) E3 Ligase Nedd4 Promotes Axon Branching by Downregulating PTEN. *Neuron*, **65**, 341-357. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.01.017>
- [23] Kawabe, H., Neeb, A., Dimova, K., Young, S.M., Takeda, M., Katsurabayashi, S., et al. (2010) Regulation of Rap2A by the Ubiquitin Ligase Nedd4-1 Controls Neurite Development. *Neuron*, **65**, 358-372. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.01.007>
- [24] 吴丹, 高耀, 向欢, 邢婕, 田俊生, 秦雪梅. PI3K/Akt 信号通路在抑郁症及抗抑郁中药作用机制研究中的进展[J]. 中草药, 2019, 50(18): 4461-4469.
- [25] 黄志航, 刘文雯, 钟馨, 木本荣, 王冬梅, 国锦琳. 探析越鞠丸和柴胡疏肝散“同病异治”抑郁症的作用机制[J].

中医学, 2021, 10(1): 1-13.

- [26] Zhou, F.K., Du, G.H., Xie, J., Gu, J.W., Jia, Q.Y., Fan, Y., Yu, H., Zha, Z.P., Wang, K., Ouyang, L., Shao, L.J., Feng, C. and Fan, G.Q. (2020) RyRs Mediate Lead-Induced Neurodegenerative Disorders through Calcium Signaling Pathways. *Science of the Total Environment*, **701**, Article ID: 134901. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.134901>
- [27] 许鹏, 章程鹏, 周童. 中医药改善抑郁症发病机制的研究进展[J/OL]. 中国实验方剂学杂志. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20210326>