

本文引用:初倩, 阎兆君, 黄巧艺. 巴戟天-苍术药对治疗青少年抑郁症的网络药理学研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2020, 40(11): 1371-1378.

# 巴戟天-苍术药对治疗青少年抑郁症的网络药理学研究

初倩<sup>1</sup>, 阎兆君<sup>2\*</sup>, 黄巧艺<sup>1</sup>

(1. 山东中医药大学中医学院, 山东 济南 250014; 2. 山东中医药大学附属医院神志病科, 山东 济南 250010)

**[摘要]** **目的** 采用网络药理学方法, 探讨巴戟天-苍术治疗青少年抑郁症的作用机制。**方法** 通过中草药系统药理学平台(TCMSP)筛选出药对巴戟天-苍术的有效成分及作用靶点。利用 String 数据库构建药物成分靶点蛋白相互作用(PPI)网络。从OMIM、DrugBank、TTD、GeneCards 数据库检索与青少年抑郁症相关的靶点, 并得到疾病与药物的靶点映射。采用 Cytoscape 3.7.2 软件对核心靶点进行拓扑分析, 利用 AutoDock 软件将关键靶点及主要活性成分进行分子对接。最后利用 DAVID 数据库进行 GO 生物过程分析和 KEGG 通路富集分析。**结果** 筛选出巴戟天-苍术有效成分 20 种, 作用靶点 242 个, 疾病靶点 366 个。核心靶点主要包括 AKT1、MAPK3、MAPK1、TP53、APP、GAPDH、CXCL8、ALB、IL-6、SRC 等。分子对接显示, 汉黄芩素和  $\beta$ -谷甾醇与主要活性成分的结合能均  $< -5.0 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , 其中  $\beta$ -谷甾醇与核心靶点 GAPDH 结合能最好。涉及与青少年抑郁症相关的 GO 分析 82 个条目, 主要涉及蛋白结合、质膜、核质、线粒体等。KEGG 有 46 条富集通路与治疗青少年抑郁症相关, 主要包括神经活性配体-受体相互作用、多巴胺能突触、5-羟色胺能突触、MAPK 信号通路、雌激素信号通路、TNF 信号通路等, 涉及信号传导、神经系统、内分泌系统等多方面通路。**结论** 巴戟天-苍术药对可能通过参与神经可塑性、信号传导、激素调节及抗炎等功能治疗青少年抑郁症。

**[关键词]** 巴戟天; 苍术; 青少年抑郁症; 网络药理学; 靶点; 作用机制

**[中图分类号]** R277.7

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2020.11.015

## Network Pharmacology Research on *Radix Morindae Officinalis*-*Rhizoma Atractylodis* Herb Pair in the Treatment of Adolescent Depression

CHU Qian<sup>1</sup>, YAN Zhaojun<sup>2\*</sup>, HUANG Qiaoyi<sup>1</sup>

(1. School of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250014, China; 2. Department of Mental Disorders, The Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250010, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the action mechanism of *Radix Morindae Officinalis*-*Rhizoma Atractylodis* herb pair in the treatment of adolescent depression by using network pharmacology. **Methods** The effective components and targets of *Morindae Officinalis*-*Rhizoma Atractylodis* were screened by Chinese herbal medicine system pharmacology platform (TCMSP), and the PPI network of target protein of herb ingredients was constructed by using String database. The targets related to adolescent depression were retrieved from OMIM, DrugBank, TTD and GeneCards databases, and the mapping of disease and drug targets was obtained. Cytoscape 3.7.2 software was used for topological analysis of the core targets. The key targets and main active

**[收稿日期]** 2020-04-16

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81774249); 山东省中医药科技发展计划项目(2019-0212)。

**[作者简介]** 初倩, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 小儿精神行为、神经系统疾病及呼吸系统过敏性疾病证治规律研究。

**[通讯作者]** \* 阎兆君, 男, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, E-mail: cmxg2255@126.com。

components weremolecular docked by AutoDock software.Finally, DAVID database was used for GO biological process analysis and KEGG pathway enrichment analysis. **Results** A total of 20 active components, 242 targets and 367 disease targets of *Radix Morindae Officinalis-Rhizoma Atractylodis* were screened. The core targets mainly included AKT1, MAPK3, MAPK1, TP53, APP, GAPDH, CXCL8, ALB, IL-6, SRC, etc. Molecular docking showed that the binding energy of wogonin and  $\beta$ -sitosterol with the main active components was  $<-5.0 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , and  $\beta$ -sitosterol had the best binding energy with the core target GAPDH. GO analysis involved 82 items related to adolescent depression, mainly involving protein binding, plasma membrane, nuclear cytoplasm, mitochondria, etc. 46 enrichment pathways of KEGG wererelated to the treatment of adolescent depression, mainly including neuroactive ligand-receptor interaction, dopaminergic synapses, 5-hydroxytryptaminergic synapses, MAPK signaling pathway, estrogen signaling pathway, TNF signaling pathway, etc., involving signal transduction, nervous system, endocrine system and other pathways. **Conclusion** *Radix Morindae Officinalis-Rhizoma Atractylodis* herb pair may treat adolescent depression by participating in neuroplasticity, signal transduction, hormone regulation and anti-inflammatory functions.

[**Keywords**] *Radix Morindae Officinalis*; *Rhizoma Atractylodis*; adolescent depression; network pharmacology; target spot; mechanism of action

抑郁症是一种常见的心境障碍,已经成为全球疾病负担排名第三位,预计到2030年将排名第一<sup>[1]</sup>。目前,抑郁症的发生呈现年轻化趋势,并已成为青少年致病致残的首要原因<sup>[2]</sup>。美国的一项调查显示<sup>[3]</sup>,13~18岁青少年中有12%的人终生患上严重抑郁症或心境恶劣。因此,青少年抑郁症的早期识别和获得治疗尤为重要。与成人不同,青少年抑郁症的一个显著特征是易怒<sup>[4]</sup>。目前,抗抑郁药普遍存在成分靶点单一、服用时间长、副作用大、依赖性强的弊端,而中医药辨证论治,从整体出发,具有毒副作用小、停药症状少等优势,在抑郁症治疗中发挥着独特作用。

抑郁症属中医学“郁证”“百合病”“卑躁”等范畴,古籍载有“五行之郁”“脏腑之郁”“六因之郁”等多种认识。总体而言,既可因病致郁,也可因郁致病,导致情志不畅、气机郁滞,发为本病。运用中医五神理论指导本病的治疗在临床中愈加受到重视,导师阎兆君教授善以志意辨证结合脏腑气血津液辨证治疗,疗效突出。《灵枢·本脏》云:“志意者,所以御精神,收魂魄,适寒温,和喜怒者也”,志意失常对情志病的产生有重要影响。志不足、意不舒,可致魂弱魄抑、精神不专、情志失常,故认为抑郁症基本病机为神魂不足、意郁魄抑<sup>[5]</sup>。临证时当审证求因,分清主次,形神兼治。我们通过Apriori关联分析得出,阎兆君教授治疗青少年抑郁症常以巴戟天与苍术配伍,从志(巴戟天)意(苍术)角度治疗,辅以他药加减,疗效突出。

网络药理学是基于系统生物学理论,探究药物成分-靶点-疾病之间的网络关系,从而预测中药治疗疾病的作用机制。运用网络药理学方法,对巴戟天-苍术治疗青少年抑郁症的有效成分、作用靶点、

信号通路进行探究,预测其潜在作用机制,以期治疗青少年抑郁症的药物研发以及中药复方的临床应用提供依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 中药主要活性成分及靶点收集

采用中草药系统药理学平台(TCMSP,<http://tcmispw.com/tcmisp.php>)分别检索药对的化学成分,再根据口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 、类药性(DL) $\geq 0.18$ 、血脑屏障(BBB) $\geq -0.3$ 筛选出主要活性成分及靶点蛋白,并通过SwissTargetPrediction数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)及STITCH数据库(<http://stitch.embl.de/>)收集主要活性成分的作用靶点,用Uniprot数据库(<http://www.uniprot.org/>)进行基因标准化,得到药对的主要活性成分作用靶点的基因名。

### 1.2 疾病相关靶点获取

从OMIM(<http://www.omim.org>)、Drugbank(<https://www.drugbank.ca>)、GeneCards(<https://www.genecards.org/>)以及TTD(<http://db.idrblab.net/ttd/>)4个数据库中以关键词“adolescent depression”检索相关靶点,去重整合所获得的基因数据。将药物主要活性成分靶点与疾病相关靶点进行映射,得到药对治疗青少年抑郁症的关键靶点。

### 1.3 网络构建及分析

利用Cytoscape 3.7.2软件构建药物主要活性成分及其作用靶点网络。利用String平台(<https://string-db.org/>)进行靶点扩增,得到预测靶点。将该文件中的node1、node2和combinedscore数据导入Cytoscape软件,进行拓扑分析,根据度值(degree)、介

数(betweenness centrality, BC)、紧密度(closeness centrality, CC)大于中位数筛选 2 次,最终得到核心靶点,并构建药对作用于青少年抑郁症的蛋白相互作用(PPI)网络。

#### 1.4 分子对接验证

利用 AutoDock 软件,对 degree 前 3 位的关键药物成分与筛选的前 5 位核心靶点进行受体-配体对接模拟计算,用一线治疗药物盐酸氟西汀与核心靶点对接结果进行对照。经文献查阅<sup>[9]</sup>,结合能  $\leq -5.0 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  表明分子与靶点结合较好。

#### 1.5 靶点通路富集分析

利用 DAVID 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>)对药对作用于疾病的关键靶点进行分析,以  $P < 0.01$  为筛选条件,进行 GO 生物学功能富集及 KEGG 通路富集分析,并对富集分析结果进行可视化处理。

## 2 结果

### 2.1 药物主要活性成分及靶点筛选

通过 TCMSp 平台以  $OB \geq 30\%$ ,  $DL \geq 0.18$ ,  $BBB \geq -0.3$  作为筛选条件,共得到巴戟天-苍术药对主要活性成分 20 种,其中巴戟天 12 种、苍术 8 种,见表 1。利用 Uniprot 数据库对 TCMSp、SwissTargetPrediction、STITCH 数据库所收集的靶点信息进行基因标准化处理,其中苍术靶点 100 个,巴戟天靶

点 186 个,删除重复值,共得到的作用靶点 242 个。

### 2.2 疾病相关靶点获取

从 OMIM、Drugbank、TTD、GeneCards 数据库中检索疾病相关靶点,删除重复值,共得到 366 个靶点。将主要化合物靶点与疾病相关靶点进行映射,得到巴戟天-苍术药对治疗青少年抑郁症的关键靶点 37 个。

### 2.3 构建成分-靶点网络

将 2.1 所得的主要活性成分及作用靶点,运用 Cytoscape 3.7.2 软件构建成分-靶点网络,见图 1。通过 Network Analyzer 插件进行网络拓扑分析得出共有 263 个节点和 475 条边,其中平均自由度为 3.529。20 个活性成分中作用靶点超过 2 个的有 18 个,其中汉黄芩素(wogonin)degree 最大,与 57 个靶点相连, $\beta$ -谷甾醇(beta-sitosterol)、油酸乙酯[ethyl oleate (NF)]分别与 54、43 个靶点相连,表明汉黄芩素、 $\beta$ -谷甾醇和油酸乙酯是巴戟天-苍术药对中的关键活性成分。

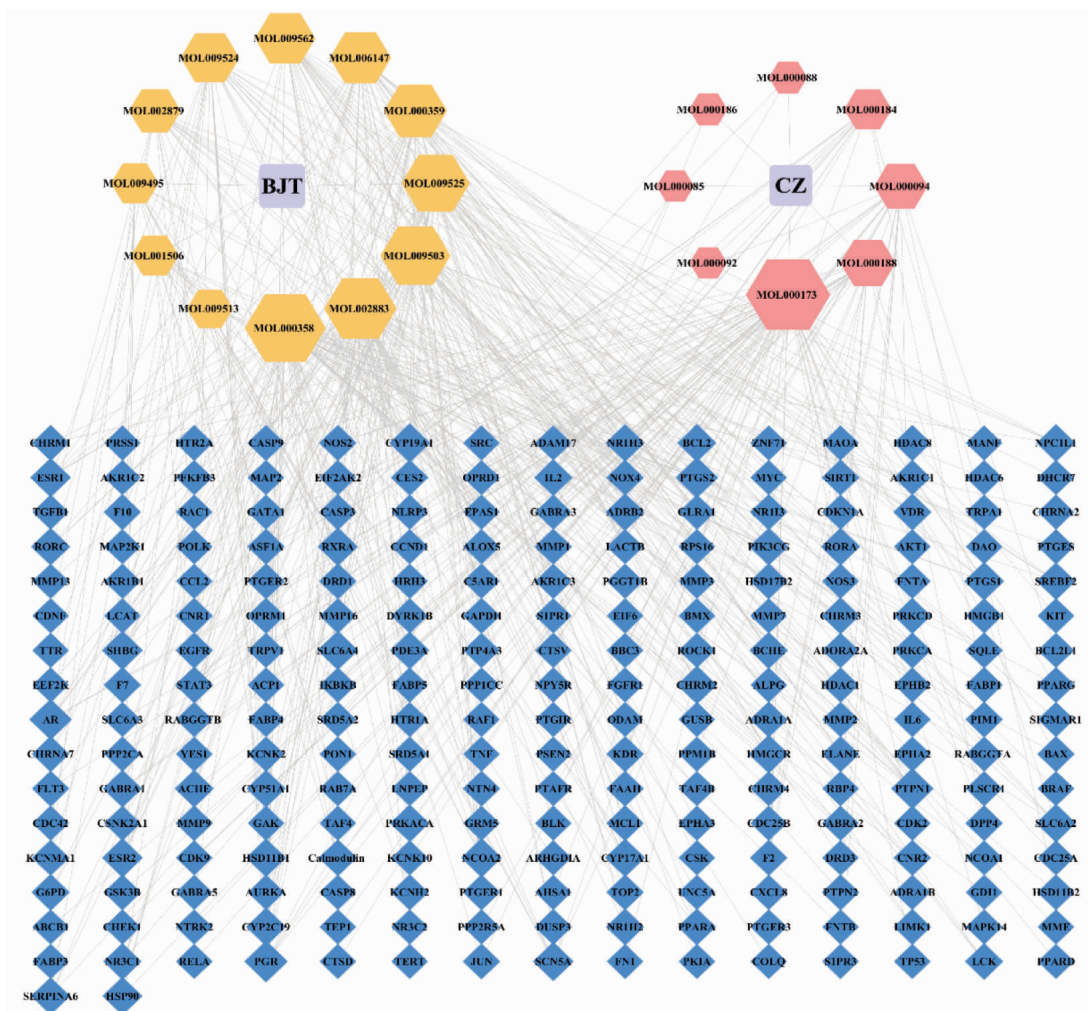
### 2.4 药物与疾病 PPI 网络的构建

将映射得到的 37 个关键靶点导入 String 平台进行靶点扩增,并得到预测 PPI 关系网,将关系网数据导入 Cytoscape 软件进行拓扑分析,得到 PPI 网络(见图 2),结果表明,预测核心靶点共 46 个,且 PPI 网络有 46 个节点,729 条边。根据度值、BC、CC 确定

表 1 巴戟天-苍术药对中主要活性成分

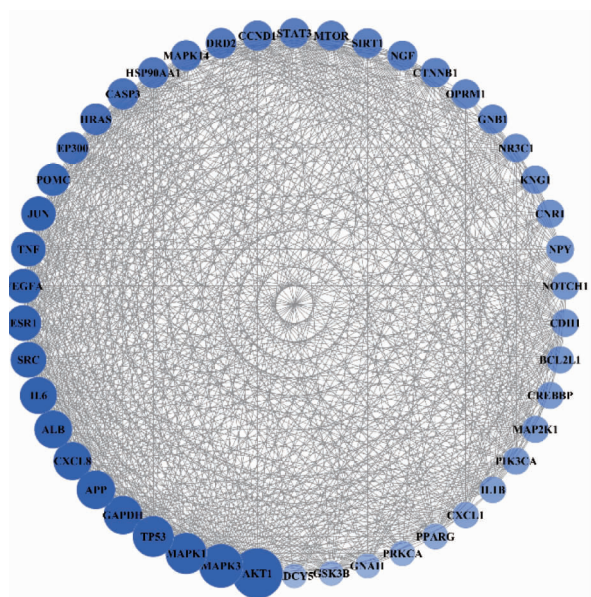
Mol ID	成分名称	OB/%	BBB	DL	来源
MOL001506	supraene	33.55	1.73	0.42	巴戟天
MOL002879	diop	43.59	0.26	0.39	巴戟天
MOL002883	ethyl oleate (NF)	32.40	1.10	0.19	巴戟天
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.99	0.75	巴戟天
MOL000359	sitosterol	36.91	0.87	0.75	巴戟天
MOL006147	alizarin-2-methylether	32.81	-0.14	0.21	巴戟天
MOL009495	2-hydroxy-1,5-dimethoxy-6-(methoxymethyl)-9,10-anthraquinone	95.85	-0.17	0.37	巴戟天
MOL009513	2-hydroxy-1,8-dimethoxy-7-methoxymethylanthracenequinone	112.30	-0.30	0.37	巴戟天
MOL009503	1-hydroxy-3-methoxy-9,10-anthraquinone	104.33	-0.24	0.21	巴戟天
MOL009524	3beta,20(R),5-alkenyl-stigmastol	36.91	0.89	0.75	巴戟天
MOL009525	3beta-24S(R)-butyl-5-alkenyl-cholestol	35.35	0.79	0.82	巴戟天
MOL009562	Ohioensin-A	38.13	-0.17	0.76	巴戟天
MOL000173	wogonin	30.68	0.04	0.23	苍术
MOL000184	NSC63551	39.25	1.22	0.76	苍术
MOL000186	stigmasterol 3-O-beta-D-glucopyranoside_qt	43.83	0.90	0.76	苍术
MOL000188	3beta-acetoxyatractylone	40.57	1.04	0.22	苍术
MOL000085	beta-daucosterol_qt	36.91	0.88	0.75	苍术
MOL000092	daucoesterin_qt	36.91	1.15	0.76	苍术
MOL000094	daucoesterol_qt	36.91	0.87	0.76	苍术
MOL000088	beta-sitosterol 3-O-glucoside_qt	36.91	0.91	0.75	苍术





注:粉红色代表苍术的活性成分,黄色代表巴戟天的活性成分,蓝色代表作用靶点,节点越大代表度值越大,成分发挥的作用越重要

图 1 巴戟天-苍术药对成分-靶点网络



注:图中度值越大,节点越大,颜色越深

图 2 巴戟天-苍术靶蛋白治疗青少年抑郁的 PPI 网络

核心靶点,按照度值排列,前 10 位为丝氨酸/苏氨酸激酶 1(AKT1)、丝裂原活化蛋白激酶 3(MAPK3)、丝

裂原活化蛋白激酶 1(MAPK1)、肿瘤蛋白 P53(TP53)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)、淀粉样  $\beta$  前体蛋白(APP)、趋化因子配体 8(CXCL8)、白蛋白(ALB)、白细胞介素 6(IL-6)、原癌基因非受体酪氨酸激酶(SRC)。说明这些靶点在 PPI 网络中发挥重要作用,在药物治疗疾病的过程中起着重要作用。

### 2.5 分子对接验证结果

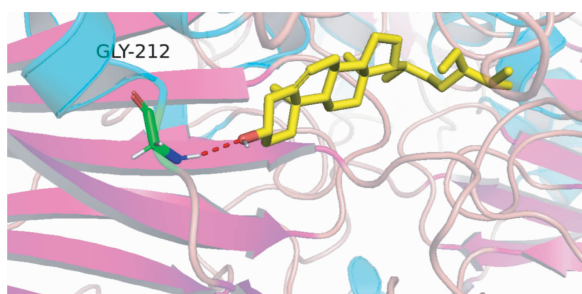
将度值排名前 3 位有效成分与前 5 位核心靶点进行对接,因核心靶点 TP53 未找到可结合的 PDB ID,故顺延以排名第 6 位 APP 补位。结果显示,所有分子与蛋白的结合能都小于 0,说明配体能与受体自发结合,汉黄芩素和  $\beta$ -谷甾醇与 AKT1、MAPK1、GAPDH、APP 的结合能小于  $-5.0 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ,且与盐酸氟西汀对接的结合能相近,表明核心靶点及配体的选择是合理的,其中  $\beta$ -谷甾醇与核心靶点 GAPDH 结合能最好。见表 2 和图 3。

表 2 核心靶点蛋白与主要活性成分分子对接结果

活性成分	靶点	PDB ID	结合能/(kJ·mol <sup>-1</sup> )
汉黄芩素	AKT1	5AAR	-5.99
	MAPK3	3FXW	-5.62
	MAPK1	6G54	-6.69
	GAPDH	1U8F	-7.51
	APP	2IDH	-5.63
β-谷甾醇	AKT1	5AAR	-6.77
	MAPK3	3FXW	-8.96
	MAPK1	6G54	-7.67
	GAPDH	1U8F	-10.16
	APP	2IDH	-6.94
油酸乙酯	AKT1	5AAR	-3.12
	MAPK3	3FXW	-2.63
	MAPK1	6G54	-2.67
	GAPDH	1U8F	-3.96
	APP	2IDH	-3.53
盐酸氟西汀	AKT1	5AAR	-6.50
	MAPK3	3FXW	-6.12
	MAPK1	6G54	-8.66
	GAPDH	1U8F	-8.97
	APP	2IDH	-6.95

## 2.6 靶点通路富集分析

将药物与疾病映射的关键靶点通过 DAVID 数据库进行富集分析,以  $P < 0.01$  筛选得到 GO 富集共 82 条,其中生物过程(BP)54 个,分子功能(MF)19 个、细胞组成(CC)9 个。根据  $P$  值绘制表格,排名前 10 位的 GO 生物学过程,见表 3。KEGG 通路富集筛选得到 46 条信号通路( $P < 0.01$ ),排名前 20 位以气泡图直观展示,见图 4。其中基因数量富集较多的通路是神经活性配体-受体相互作用、多巴胺(DA)能突触、5-羟色胺(5-HT)能突触、MAPK 信号途径、雌激素信号通路、TNF 信息道路,涉及信号传导、神经系统、内分泌系统等多方面通路。



注:红色虚线代表氢键,表示 β-谷甾醇和 GAPDH 在活性位点 GLY-212 形成氢键相互作用

图 3 β-谷甾醇和 GAPDH 的分子对接

## 3 讨论

巴戟天味辛、微温,具有温阳补肾、祛风强筋、益精养血的功效。《神农本草经》言其能“安五脏,补中,增志,益气”。凡抑郁症见志意消沉、情志低落、脏腑功能活动减退时均可应用。苍术味苦、辛而气温,能燥湿健脾、发汗祛风、升阳散郁,为历代医家治抑郁症所喜用,朱丹溪亦有“凡郁皆在中焦”之论,越鞠丸中用苍术以治痰郁。肾藏志而脾藏意,苍术健运脾阳而舒脾之意,巴戟天补肾助阳而强肾之志,二药一治后天、一补先天,相辅相成,直指病本,药简而效捷,共奏行阳开郁、舒意强志之功,在青少年抑郁症的治疗中有极高的临床应用价值。

通过网络药理学方法,进行“药物-成分-靶点-疾病”的网络预测,从而了解药物对疾病的作用机制。目前,抑郁症的病因病机虽不明确,但是学者提出了单假说、炎症假说、神经可塑性和神经发生假说、大脑结构和功能假说以及环境假说等<sup>[7]</sup>,这些假说在巴戟天-苍术药对治疗青少年抑郁症的作用靶点及信号通路中均有涉及。

本研究显示,巴戟天-苍术药对共有 20 种有效成分,根据拓扑分析,汉黄芩素、β-谷甾醇和油酸乙

表 3 巴戟天-苍术药对活性成分抗抑郁关键靶点的 GO 生物学过程富集分析

ID	条目	基因数/个	占比/%	P
GO:0005886	plasma membrane	23	62.2	7.71x10 <sup>-7</sup>
GO:0005887	integral component of plasma membrane	14	37.8	1.50x10 <sup>-6</sup>
GO:0045429	positive regulation of nitric oxide biosynthetic process	5	13.5	2.07x10 <sup>-6</sup>
GO:0007187	G-protein coupled receptor signaling pathway, coupled to cyclic nucleotide second messenger	5	13.5	2.72x10 <sup>-6</sup>
GO:0045121	membrane raft	7	18.9	2.85x10 <sup>-6</sup>
GO:0042493	response to drug	8	21.6	3.16x10 <sup>-6</sup>
GO:0045944	positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter	12	32.4	3.98x10 <sup>-6</sup>
GO:0010629	negative regulation of gene expression	6	16.2	1.03x10 <sup>-5</sup>
GO:0033138	positive regulation of peptidyl-serine phosphorylation	5	13.5	1.47x10 <sup>-5</sup>
GO:0010628	positive regulation of gene expression	7	18.9	1.79x10 <sup>-5</sup>



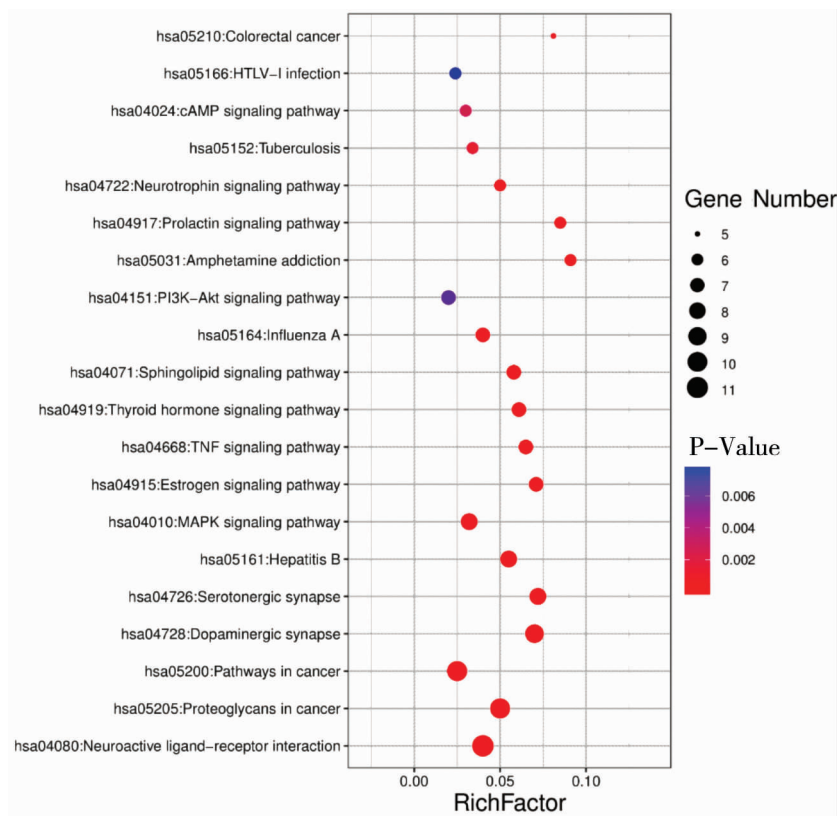


图 4 关键靶基因 KEGG 通路富集

酯可能是发挥主要作用的活性成分。汉黄芩素(wogonin)具有抗氧化、抗炎、抗病毒、神经保护等作用,能够有效抑制单胺氧化酶 A(MAOA),可用于开发单胺氧化酶(MAO)抑制剂治疗抑郁症等精神性疾病<sup>9</sup>。β-谷甾醇可能通过介导 5-HT、去甲肾上腺素(NE)和 DA 来发挥抗抑郁的作用,而 5-HT、NE 和 DA 属于中枢神经系统递质,在抑郁症的发病机制中起重要作用<sup>9</sup>。

进一步的蛋白质相互作用网络分析显示,巴戟天-苍术药对通过调控 AKT1、MAPK3、MAPK1、TP53、APP、GAPDH、CXCL8、ALB、IL-6、SRC 等靶点治疗青少年抑郁症。BALU 等<sup>10</sup>总结,AKT1 基因与多国人群抑郁的严重程度、抗抑郁治疗反应相关。AKT1 是丝氨酸/苏氨酸激酶 1,参与神经可塑性、生长因子包括脑源性神经营养因子(BDNF)以及神经生长因子(NGF)、DA 及 5-HT 神经传递的信号传导途径<sup>11</sup>。NOTO 等研究表明<sup>12</sup> IL-6 的增加可能下调 AKT 介导的细胞功能和 microRNA 机制中的失调基因。HENJE 等<sup>13</sup>在一项研究发现,患有严重抑郁症(MDD)或焦虑症的青少年 IL-6 水平显著高于健康对照组。大脑中炎性细胞因子与抑郁症密切相关,如 IL-6、TNF、IL-1 等。研究表明<sup>14-15</sup>,炎症诱导的炎性细胞因子过度表达可间接导致神经细胞凋亡,还可能促进血脑

屏障破坏、神经炎症和神经变性,从而对认知功能产生不良影响,促进抑郁症的发展。CXCL8 在 MDD 患者中表达为下调基因<sup>16</sup>,BLACK 和 MILLER<sup>17</sup>通过分析表明细胞因子和趋化因子可作为自杀性疾病中潜在的生物标志物和治疗靶点。青春期是一个对环境刺激高度敏感的时期,慢性压力是其中的一个因素,这个因素会激活促炎症途径,扰乱大脑发育并导致长期的行为功能障碍,而抗抑郁药可以降低炎症反应,从而抑制炎症途径并改善情绪<sup>18-19</sup>。

通过 GO 富集分析,描述核心靶点蛋白在细胞内的属性,其中 RNA 聚合酶 II 启动子转录的正负调控、信号传导、药物反应、凋亡过程的正负调节、基因表达的正负调节、G 蛋白偶联受体信号通路等生物学过程可能和巴戟天-苍术药用于青少年抑郁症相关;分子功能表明其可通过蛋白、药物、酶、转录因子、多巴胺结合等发挥抗抑郁的作用;在细胞定位方面显示该机制处于质膜、核质、线粒体、神经元胞体、突触后等细胞环境。

KEGG 富集通路主要涉及信号分子与相互作用,如神经活性配体-受体相互作用;信号传导如 MAPK 信号途径、TNF 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、cAMP 信号通路、FoxO 信号通路、血管内皮生长因子(VEGF)信号通路;神经系统如 DA 能突触、5-HT

突触、神经营养因子通路等;内分泌系统如雌激素信号通路、甲状腺激素信号通路等;药物依赖如吗啡瘾、安非他命成瘾等;还涉及免疫系统、细胞进程、癌症通路等方面。

基因富集最多的通路是神经活性配体-受体相互作用。该通路学习与记忆过程有着密切关系,在神经可塑性和突触功能等神经元特性中有着一定的作用<sup>[20]</sup>。青少年在慢性压力下可能会患上 MDD,而上调该通路有利于神经递质的合成和释放,以补偿突触功能障碍,有利于抑郁的恢复<sup>[21]</sup>。REUS 等<sup>[22]</sup>研究表明 MAPK 激酶信号传导与抗抑郁药物的行为效应之间存在一定的关系,MAPK 信号的急性阻断导致抑郁样行为,并阻止抗抑郁药非竞争性的 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂氯胺酮的反应<sup>[23]</sup>。PI3K-Akt 通路能够促进海马细胞的增殖和细胞分化的抑制。海马是抑郁症神经可塑性的重要组成部分,可以介导应激反应,并且在认知、情绪调节方面有着重要作用<sup>[24]</sup>。吡格列酮(PIO)是过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$ (PPAR- $\gamma$ )激动剂的一种,研究发现<sup>[25]</sup>PIO 可能通过激活 PI3K-AKT 信号通路及抑制 p-AKT 上调和 p-JNK、p-p38 下调的 JNK-p38 信号通路实现抗抑郁的作用。

单胺类神经递质(DA、5-HT 和 NE)被认为是神经和精神疾病的基础。DA 系统涉及大脑功能的不同方面,包括运动、情感和认知。在神经元兴奋时,DA 释放到突触裂隙中,影响 D2 受体,激活奖励系统,对抗抑郁药起到了积极的促进作用<sup>[22-26]</sup>。此外,DA 能所释放的 DA 通过直接作用于靶神经元胞体、突触后结构来实现神经调节<sup>[27]</sup>。LEE 等<sup>[28]</sup>研究表明 DA 能功能障碍程度与 5-HT 系统损害呈正相关,DA 能系统的破坏导致 5-HT 胺能系统的减少,从而导致抑郁行为的表达。临床上常用的 5-HT 再摄取抑制剂(SSRIs)被认为通过增强突触水平上 5-HT 能神经传递来发挥抗抑郁作用<sup>[29]</sup>。神经营养因子信号通路是神经可塑性的主要参与者,其中脑源性神经营养因子(BDNF)参与神经元活动的各个方面,包括神经元存活、神经发生、树突分支、神经递质的产生和释放、突触的形成和成熟以及突触的可塑性,这表明 BDNF 对大脑活动的发展和维持至关重要<sup>[30]</sup>。

青春期循环激素的变化可能对中枢神经系统产生直接或间接的影响,这些影响与情绪紊乱有关<sup>[31]</sup>。雌激素促进突触形成,诱导生长因子产生,保护氧化

应激,调节与认知和情绪相关的脑系统神经传递(如 5-HT、NE 和乙酰胆碱),核心靶点 ESR1 是雌激素受体  $\alpha$  基因,其多态性与儿童期情绪障碍和经前烦躁症之间也有显著相关性<sup>[32]</sup>。另一种激素信号是甲状腺激素,实验证明该激素能够促进信号传导的细胞内途径,并在哺乳动物中枢神经系统中影响单胺类神经元的神经传递<sup>[33]</sup>。

此外,药物成瘾的通路有很多,可能表明在青少年抑郁症的治疗中避免药物依赖是必不可少的。还有一些人类疾病通路,如癌症通路如癌症蛋白聚糖、非小细胞肺癌、前列腺癌等,传染病如结核、阿米巴病、百日咳,感染性疾病如甲流、乙肝、丙肝通路,可能说明这些疾病的患者更易患有抑郁症。

通过网络药理学的方法初步预测巴戟天-苍术药对治疗青少年抑郁症的作用机制涉及多成分、多靶点、多通路。巴戟天-苍术药对可能通过神经活性配体-受体相互作用、多巴胺能突触、5-羟色胺能突触、MAPK 信号通路、雌激素信号通路及 TNF 信号通路参与神经可塑性、信号传导、激素调节及炎症反应等生物过程,起到治疗青少年抑郁症的作用,为深入研究中医药治疗青少年抑郁症的药理机制提供了新思路。

## 参考文献

- [1] MATHERS C D, EZZATI M, LOPEZ A D. Measuring the burden of neglected tropical diseases: The global burden of disease framework[J]. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2007, 1(2): e114.
- [2] HOPKINS KATHRYN, CROSLAND PAUL, ELLIOTT NICOLE, et al. Diagnosis and management of depression in children and young people:summary of updated NICE guidance[J]. *British Journal of Sports Medicine*, 2016, 50(3): 184-186.
- [3] MERIKANGAS K R, HE J, BURSTEIN M, et al. Lifetime prevalence of mental disorders in U.S.adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication-Adolescent Supplement (NCS-A)[J]. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2010, 49(10): 980-989.
- [4] PARKER G, ROY K. Adolescent depression: A review [J]. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 2001, 35(5): 572-80.
- [5] 阎兆君.精神行为病中医论治-诠释志意辨证[M].北京:人民军医出版社,2008.
- [6] 刘福和,陈少军,倪文娟.川芎中抗血栓活性成分的计算机虚拟筛选研究[J].*中国药房*,2017,28(16):2182-2196.
- [7] MALHI G S, MANN J J. Depression[J]. *Lancet*, 2018, 392(10161): 2299-2312.
- [8] LEE H W, RYU H W, KANG M G, et al. Potent inhibition

- of monoamine oxidase A by decursin from *Angelica gigas* Nakai and by wogonin from *Scutellaria baicalensis* Georgi[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2017, 97: 598–605.
- [9] ZHAO D H, ZHENG L W, QI L, et al. Structural features and potent antidepressant effects of total sterols and  $\beta$ -sitosterol extracted from *Sargassum horneri*[J]. *Marine Drugs*, 2016, 14(7): 123.
- [10] BALU D T, COYLE J T. Neuroplasticity signaling pathways linked to the pathophysiology of schizophrenia[J]. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2011, 35(3): 848–870.
- [11] BEAULIEU J M. A role for Akt and glycogen synthase kinase-3 as integrators of dopamine and serotonin neurotransmission in mental health[J]. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 2012, 37(1): 7–16.
- [12] NOTO C, OTA V K, SANTORO M L, et al. Depression, cytokine, and cytokine by treatment interactions modulate gene expression in antipsychotic Naive first episode psychosis[J]. *Molecular Neurobiology*, 2016, 53(8): 5701–5709.
- [13] HENJE BLOM E, LEKANDER M, INGVAR M, et al. Pro-inflammatory cytokines are elevated in adolescent females with emotional disorders not treated with SSRIs[J]. *Journal of Affective Disorders*, 2012, 136(3): 716–723.
- [14] MAKHIJA K, KARUNAKARAN S. The role of inflammatory cytokines on the aetiopathogenesis of depression[J]. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 2013, 47(9): 828–839.
- [15] DOWLATI Y, HERRMANN N, SWARDFAGER W, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression[J]. *Biological Psychiatry*, 2010, 67(5): 446–457.
- [16] WOO H I, LIM S W, MYUNG W, et al. Differentially expressed genes related to major depressive disorder and antidepressant response: Genome-wide gene expression analysis[J]. *Experimental & Molecular Medicine*, 2018, 50(8): 92.
- [17] BLACK CARMEN, MILLER BRIAN J. Meta-analysis of cytokines and chemokines in suicidality: distinguishing suicidal versus nonsuicidal patients [J]. *Biological Psychiatry*, 2015, 78(1): 28–37.
- [18] FULLANA N, GASULL-CAMÓS J, TARRÉS-GATIUS M, et al. Astrocyte control of glutamatergic activity: Downstream effects on serotonergic function and emotional behavior[J]. *Neuropharmacology*, 2020, 166: 107914.
- [19] PAGE C E, COUTELLIER L. Adolescent stress disrupts the maturation of anxiety-related behaviors and alters the developmental trajectory of the prefrontal cortex in a sex-and age-specific manner [J]. *Neuroscience*, 2018, 390: 265–277.
- [20] PAPASSOTIROPOULOS A, GERHARDS C, HECK A, et al. Human genome-guided identification of memory-modulating drugs[J]. *PNAS*, 2013, 110(46): E4369–E4374.
- [21] SUN X Y, SONG Z H, SI Y W, et al. microRNA and mRNA profiles in ventral tegmental area relevant to stress-induced depression and resilience[J]. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2018, 86: 150–165.
- [22] RÉUS G Z, VIEIRA F G, ABELAIRA H M, et al. MAPK signaling correlates with the antidepressant effects of ketamine[J]. *Journal of Psychiatric Research*, 2014, 55: 15–21.
- [23] YANG X J, GUO Z, LU J, et al. The role of MAPK and dopaminergic synapse signaling pathways in antidepressant effect of electroacupuncture pretreatment in chronic restraint stress rats[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017, 2017: 1–9.
- [24] WU Z T, WANG G H, WEI Y Y, et al. PI3K/AKT/GSK3 $\beta$ /CRMP-2-mediated neuroplasticity in depression induced by stress[J]. *Neuroreport*, 2018, 29(15): 1256–1263.
- [25] LI J, XU B, CHEN Z, et al. PI3K/AKT/JNK/p38 signalling pathway-mediated neural apoptosis in the prefrontal cortex of mice is involved in the antidepressant-like effect of pioglitazone[J]. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, 2018, 45(6): 525–535.
- [26] GRACE A A. Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression[J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2016, 17(8): 524–532.
- [27] EDELMANN E, LESSMANN V. Dopaminergic innervation and modulation of hippocampal networks[J]. *Cell and Tissue Research*, 2018, 373(3): 711–727.
- [28] LEE M, RYU Y H, CHO W G, et al. Relationship between dopamine deficit and the expression of depressive behavior resulted from alteration of serotonin system[J]. *Synapse*, 2015, 69(9): 453–460.
- [29] KÖHLER S, CIERPINSKY K, KRONENBERG G, et al. The serotonergic system in the neurobiology of depression: Relevance for novel antidepressants[J]. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 2016, 30(1): 13–22.
- [30] WEI Y C, WANG S R, XU X H. Sex differences in brain-derived neurotrophic factor signaling: Functions and implications[J]. *Journal of Neuroscience Research*, 2017, 95(1/2): 336–344.
- [31] CYRANOWSKI J M, FRANK E, YOUNG E, et al. Adolescent onset of the gender difference in lifetime rates of major depression[J]. *Archives of General Psychiatry*, 2000, 57(1): 21.
- [32] SUNDERMANN E E, MAKI P M, BISHOP J R. A review of estrogen receptor  $\alpha$  gene (ESR1) polymorphisms, mood, and cognition[J]. *Menopause*, 2010, 17(4): 874–886.
- [33] HENLEY W N, KOEHNLE T J. Thyroid hormones and the treatment of depression: An examination of basic hormonal actions in the mature mammalian brain[J]. *Synapse*, 1997, 27(1): 36–44.