

柴胡疏肝散治疗卒中后抑郁的网络药理学研究

盛 蕾¹, 刘元月², 胡 丹^{1*}, 范琪琪², 朱亦诚², 张晓浩¹, 凌志香¹, 江雪梅¹, 丁彩霞¹, 肖 婧¹, 汤银燕¹, 李传游¹, 张兰坤¹, 李婷婷¹, 朱羽佳¹, 陆 茵²

1. 南京中医药大学第二附属医院(江苏省第二中医院), 江苏 南京 210000

2. 南京中医药大学, 江苏 南京 210029

摘要: **目的** 用计算机网络药理学技术分析柴胡疏肝散治疗卒中后抑郁的有效成分, 并预测其作用机制。 **方法** 从中药系统药理学分析平台(TCMSP)中获取柴胡疏肝散的化学成分和靶点, 同时利用 OMIM、TTD 和 PharmGkb 数据库获取治疗卒中和抑郁的共有靶标。采用 Excel 筛选分子和靶标, Cytoscape 软件建立柴胡疏肝散的中药成分-靶点网络图, 通过生物学信息注释数据库(DAVID)对基因功能及代谢通路进行分析。 **结果** 从数据库筛选出柴胡疏肝散 122 个中药成分与卒中后抑郁的 42 个靶蛋白相互作用, 其中雌激素受体(ESR1)、前列腺素内环氧化物合成酶 2(PTGS2)、糖原合成酶激酶 3 β (GSK3 β)、SLC6A4 和白三烯 A4 水解酶(LTA4H)为柴胡疏肝散治疗卒中后抑郁的作用靶点, 主要涉及花生四烯酸代谢通路、5-羟色胺能突触通路、催乳素信号通路和甲状腺激素信号通路, 通过调节炎症应答、突触合成、雌激素应答、记忆、生物合成、药物反应和昼夜节律从而治疗卒中后抑郁。 **结论** 通过网络药理学研究揭示了柴胡疏肝散治疗卒中后抑郁的可能机制, 为进一步阐明其作用靶点奠定了基础。

关键词: 柴胡疏肝散; 卒中后抑郁; 雌激素受体; 前列腺素内环氧化物合成酶 2; 糖原合成酶激酶 3 β ; 5-羟色胺; 白三烯 A4 水解酶

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)15-3509-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.15.007

Network pharmacology of Chaihu Shugan Powder for treating post-stroke depression

SHENG Lei¹, LIU Yuan-yue², HU Dan¹, FAN Qi-qi², ZHU Yi-cheng², ZHANG Xiao-hao¹, LING Zhi-xiang¹, JIANG Xue-mei¹, DING Cai-xia¹, XIAO Jing¹, TANG Yin-yan¹, LI Chuan-you¹, ZHANG Lan-kun¹, LI Ting-ting¹, ZHU Yu-jia¹, LU Yin²

1. The Second Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicines (The Second Hospital of Jiangsu Province), Nanjing 210000, China

2. Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China

Abstract: Objective To assess the effective components of Chaihu Shugan Powder in the treatment of post-stroke depression and its potential mechanisms. **Methods** The chemical constituents and targets of Chaihu Shugan Powder were obtained from Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology (TCMSP) database. Common targets for stroke and depression were obtained from OMIM, TTD, and PharmGkb databases. Excel was used to filter molecules and targets, so as the Cytoscape software to establish the network between Chinese medicine molecules and target. The biological information annotation database was used to analyze gene function and metabolic pathway. **Results** There were 122 Chinese medicine ingredients from databases interacting with 42 target proteins of post-stroke depression. Finally, five targets including Estrogen receptor (ESR1), prostaglandin G/H synthase 2 (PTGS2), glycogen synthase kinase-3 beta (GSK3 β), sodium-dependent dopamine transporter (SLC6A4), and leukotriene A-4 hydrolase (LTA4H) were selected as the action targets for treating post-stroke depression, involved the arachidonic acid metabolism, 5-serotonin ergic synaptic pathway, prolactin signaling pathway, and thyroid hormone signaling pathways, which can treat post-stroke depression by regulating

收稿日期: 2018-03-02

基金项目: 江苏省中医药局科技项目(YB2015052); 江苏省卫生计生委科研课题(Z201504); 南京中医药大学重点学科项目; 江苏省第二中医院院内课题(SEZJJZ201601)

作者简介: 盛 蕾(1979—), 女, 硕士生导师, 教授, 研究方向为中医脑病基础。Tel: 13913926752 E-mail: hejieqong1234@163.com

*通信作者 胡 丹, 神经内科主治医师。Tel: 13851909085 E-mail: hudantogi@126.com

inflammatory response, synapse synthesis, estrogen response, recollection, biosynthesis, drug reaction, and circadian rhythm. **Conclusion** The network pharmacology study revealed the underlying mechanisms of Chaihu Shugan Powder for treating the post-stroke depression.

Key words: Chaihu Shugan Powder; post-stroke depression; estrogen receptor; prostaglandin G/H synthase 2; glycogen synthase kinase-3 β ; 5-serotonin; leukotriene A4 hydrolase

卒中后抑郁 (post-stroke depression, PSD) 是脑卒中常见的并发症之一^[1], 研究发现, PSD 的发生率在 2 周内和 3 个月分别为 25.4% 和 24.1%^[2-3]。目前治疗 PSD 的经典药物为 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRIs), 其有效率也仅维持在 60% 左右^[4]。课题组前期临床研究及动物实验均证实, 柴胡疏肝散在 PSD 的治疗中显示良好的疗效^[5-6]。然而, 由于中药复方多成分、多靶点的调节作用, 使得柴胡疏肝散治疗 PSD 的作用机制并不明确。

网络药理学是建立在疾病-基因-药物多层次网络基础上, 从整体上预测药物靶点、提高药物发现效率的新兴学科^[7]。目前网络药理学已经应用于多种复方中药的研究, Li 等^[8]通过中药系统药理学数据库和分析平台 (TCMSP) 发现补肺益肾方中 216 种活性化合物涉及 195 种疾病相关的靶标, 研究补肺益肾方治疗慢性阻塞性肺病的潜在机制。李强等^[9]利用 TCMSP 数据库, 通过网络药理学研究酸枣仁治疗失眠的体内效应成分。以上研究表明, 采用 TCMSP 数据库挖掘中药的活性成分及其作用靶点, 从而研究药物的作用机制具有可行性。本研究通过网络药理学技术探讨柴胡疏肝散在分子水平多成分、多靶点对 PSD 的整体调节作用, 为柴胡疏肝散的实验研究及临床合理应用提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象

TCMSP^[10]是整合药物代谢动力学、药物化学和药物-靶点蛋白网络-疾病网络的平台。本研究依托 TCMSP 数据库, 检索柴胡疏肝散 (柴胡、陈皮、川芎、香附、枳壳、白芍和甘草) 的全部化学成分。通过 Excel 对全部化学成分进行筛选, 得到其成分数据。

1.2 研究工具

TCMSP (<http://lsp.nwsuaf.edu.cn/index.php>); UniProt (<http://www.uniprot.org/>) 数据库获取中药成分、靶点、相互关系和靶点的基因信息; 在线人类孟德尔遗传数据库 (OMIM)、药物靶标数据库 (TTD, <http://bidd.nus.edu.sg/BIDD-Databases/TTD/TTD.asp>) 和 PharmGkb (<https://geneticassociationdb.nih.gov/>)

数据库获取卒中和抑郁的靶蛋白; Cytoscape 3.2.1 软件 (<http://www.cytoscape.org/>) 构建化合物-靶点相互作用网络。

1.3 柴胡疏肝散活性化合物的筛选

中药饮片须通过吸收、分布、代谢、排泄 (ADME) 过程达到靶点器官、组织发挥作用, 口服生物利用度 (OB)、药物相似性 (DL)、血脑屏障 (BBB) 和半衰期 (HL) 是中药成分 ADME 的关键参数^[11-12]。本研究利用 TCMSP 数据平台, 对柴胡疏肝散每一活性分子的 OB、DL、BBB、HL 进行评估, 选取同时满足 $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$ 、 $BBB \geq -0.3$ 和 $HL \geq 4$ h 的化学成分作为候选活性成分。

1.4 柴胡疏肝散治疗 PSD 作用靶点筛选

利用 GADCC、TTD 和 PharmGkb 数据库对卒中和抑郁的编码基因进行查找, 并确定二者共有的靶点作为疾病靶点。基于分子对接技术, 对柴胡疏肝散有效成分和疾病靶点联合筛选, 得到柴胡疏肝散治疗 PSD 的作用靶点。

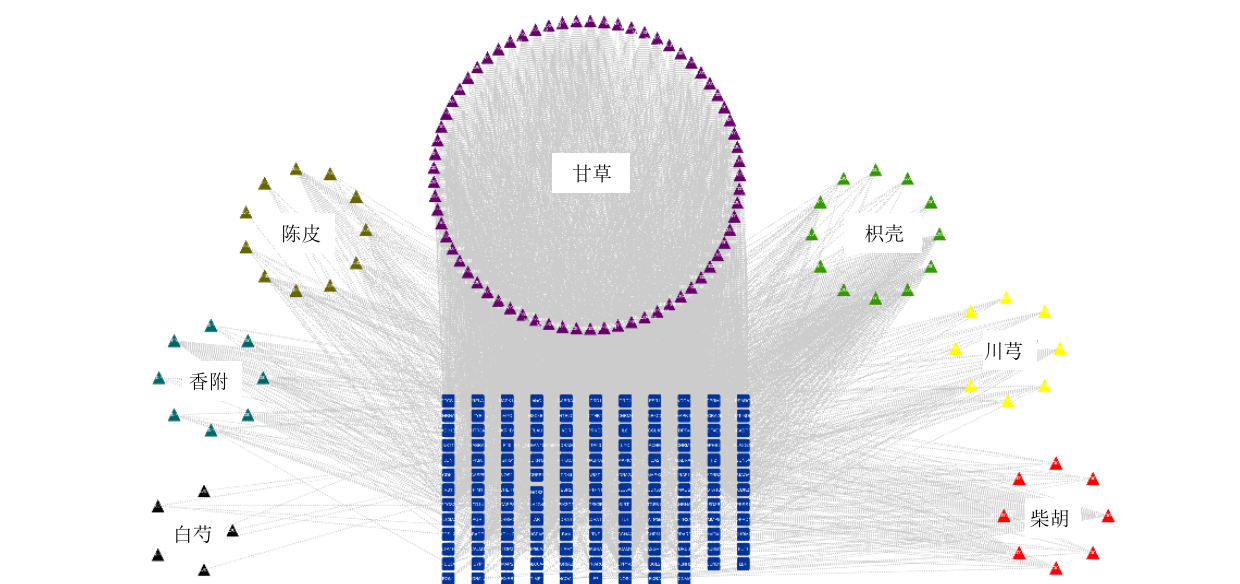
1.5 靶点的生物过程分析和代谢通路分析

生物学信息注释数据库 (DAVID, <https://david.ncicrf.gov/>) 能够提供系统综合的生物功能注释信息, 找出最显著富集的生物学注释^[13]。将筛选后得到的柴胡疏肝散抗 PSD 作用靶点导入 DAVID 数据库, 通过输入靶基因名称列表并限定物种为人, 并将所有靶基因名称校正为其官方名称 (official gene symbol), 经检索和转化操作, 进行 GO (gene ontology) 生物学过程富集分析和 KEGG (KEGG pathway analysis) 代谢通路富集分析^[14]。

2 结果

2.1 柴胡疏肝散中活性化合物筛选

对柴胡疏肝散成分筛选后发现, 共有 121 个活性分子, 分别是白芍 5 个、香附 8 个、陈皮 11 个、甘草 69 个、枳壳 12 个、川芎 8 个和柴胡 8 个。通过 UniProt 数据库将上述成分的靶点转化为基因名, 构建中药成分-靶点图 (图 1)。筛选出其中度 (degree) > 40 的活性成分 (表 1), 其中柴胡中 5 个 (乙酸亚油醇酯、豆甾醇、茵陈黄酮、 α -菠甾醇、



三角形代表各中药的活性成分；蓝色节点表示化学成分作用的靶标；每条边表示化合物分子与靶点之间的相互作用关系；共包括 262 个节点和 4 236 条边

Triangle represents active components of each Chinese materia medica; Blue node represents target of chemical composition action; Each side represents interaction between the molecule of compounds and targets; There were 262 nodes and 4 236 edges in total

图 1 柴胡疏肝散成分-靶点图

Fig. 1 Dispersion map of component-target of Chaihu Shugan Powder

表 1 柴胡疏肝散中部分候选活性成分及其药动力学参数

Table 1 Candidate active ingredients and pharmacokinetic parameters of Chaihu Shugan Powder

编号	化学成分	OB/%	DL	BBB	HL	药材
1	芍药内酯苷	21.29	-1.98	0.82		白芍
2	β -谷固醇	36.91	0.99	0.75	5.36	白芍、枳壳
3	谷甾醇	36.91	0.87	0.75	5.37	白芍、香附
4	芍药苷	53.87	-1.86	0.79	13.88	白芍
5	异黄酮素	35.45	0.20	0.20	3.62	香附
6	Khell	33.19	0.60	0.19	10.87	香附
7	凯林醇	68.36	-0.05	0.18	10.63	香附
8	玫瑰菌素	79.84	0.43	0.37	6.55	香附
9	hyndarin	73.94	0.62	0.64	2.42	香附
10	stigmasterol glucoside qt	43.83	0.84	0.76	5.64	香附
11	sugeonyl acetate	45.08	0.58	0.20	4.22	香附
12	豆甾醇	21.32	-0.92	0.63		香附
13	5,7-dihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) chroman-4-one	47.74	-0.30	0.27	16.51	陈皮
14	橘霉素	86.90	0.16	0.51	15.62	陈皮
15	川皮苷	61.67	-0.08	0.52	16.20	陈皮、枳壳
16	对香豆酸	43.29	0.13	0.04	4.43	陈皮
17	异橙皮苷	6.92	-3.00	0.78		陈皮
18	桔皮素	21.38	0.09	0.43	21.38	陈皮
19	橙皮素	70.31	-0.25	0.27	15.78	枳壳
20	柠檬烯	38.09	2.13	0.02	11.64	枳壳
21	杨梅酮	40.60	-0.08	0.51	4.39	川芎
22	川芎啉	65.95	0.15	0.27	12.62	川芎
23	(Z)-藁本内酯	53.72	1.25	0.07	5.61	川芎
24	Z-6,8',7,3'-diligustilide	11.98	0.31	0.70		川芎
25	乙酸亚油醇酯	42.10	1.08	0.20	7.48	柴胡
26	豆甾醇	43.83	1.00	0.76	5.57	柴胡
27	茵陈黄酮	48.96	-0.29	0.41	16.52	柴胡
28	α -菠甾醇	42.98	0.79	0.76	6.46	柴胡
29	柴胡皂苷 A	32.39	-2.93	0.09	15.37	柴胡

柴胡皂苷 A)、川芎中 4 个(杨梅酮、川芎嗪、Z-藁本内酯、Z-6,8',7,3'-diligustilide)、枳壳中 4 个(橙皮素、 β -谷固醇、川皮苷、柠檬烯)、陈皮中 6 个[5,7-dihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) chroman-4-one、橘霉素、川皮苷、对香豆酸、异橙皮苷、桔皮素]、香附中 9 个(谷甾醇、异黄酮素、凯林醇、玫瑰菌素、Khell、hyndarin、stigmaterol glucoside qt、sugeonyl acetate、豆甾醇)和白芍中 4 个(芍药内酯苷、 β -谷固醇、谷甾醇、芍药苷)。

2.2 与 PSD 相关的药物作用靶点

利用 GADCC、TTD 和 PharmGkb 数据库对卒中和抑郁的编码基因进行查找,卒中涉及的靶点 787 个,抑郁相关靶点 175 个,确定二者共有的 41 个靶点作为疾病靶点(表 2)。基于分子对接技术,对柴胡疏肝散 121 个有效成分和 41 个疾病靶点联合筛选,得到 5 个对接良好^[15]的靶蛋白作为柴胡疏肝散治疗 PSD 的作用靶点(表 3),分别为雌激素受体(ESR1)、前列腺素内环氧化物合成酶 2 (PTGS2)、糖原合成酶激酶 3 β (GSK3 β)、SLC6A4 和白三烯 A4 水解酶(LTA4H)。

2.3 靶点的生物功能分析

结果显示这 5 个预测靶点与雌激素应答、炎症应答、调节突触合成、记忆过程、生物合成过程、

表 3 柴胡舒肝散活性成分治疗 PSD 的潜在靶点

Table 3 Potential targets of Chaihu Shugan Powder in treatment of PSD

代码	靶蛋白	基因名
MOL000211	estrogen receptor	ESR1
MOL001484	prostaglandin G/H synthase 2	PTGS2
MOL001484	glycogen synthase kinase-3 beta	GSK3 β
MOL001484	sodium-dependent dopamine transporter	SLC6A4
MOL003896	leukotriene A-4 hydrolase	LTA4H

药物反应和昼夜节律等生物学过程有关(表 4)。反映了 PSD 发病涉及体内多个生物过程的异常,柴胡疏肝散可能通过改善这些生物过程进而发挥抗 PSD 作用。

2.4 靶点的代谢通路分析

柴胡疏肝散抗 PSD 作用靶点的 KEGG 代谢通路富集分析结果(表 5)显示,5 个治疗 PSD 靶点参与了花生四烯酸代谢通路(2 个靶点)、催乳素信号通路(2 个靶点)、5-羟色胺能突触通路(2 个靶点)和甲状腺激素信号通路(2 个靶点)。表明柴胡疏肝散主要活性成分的作用靶点分布于不同的代谢通路,相互协调、共同调节是治疗 PSD 的可能作用机制。

表 4 靶点 GO 生物学过程富集分析

Table 4 GO biological process enrichment analysis of target

生物过程	相关靶点	P 值	Benjamini
雌激素应答	ESR1、PTGS2、SLC6A4	0.000 17	0.03
突触合成	PTGS2、SLC6A4	0.000 48	0.04
生物合成	ESR1、PTGS2	0.010 00	0.47
记忆	PTGS2、SLC6A4	0.015 00	0.50
炎症应答	ESR1、PTGS2	0.015 00	0.43
昼夜节律	GSK3B、SLC6A4	0.018 00	0.43
药物反应	PTGS2、SLC6A4	0.070 00	0.86

表 5 靶点的 KEGG 代谢通路富集分析

Table 5 Enrichment analysis of target KEGG metabolic pathway

代谢通路	相关靶点	P 值	Benjamini
花生四烯酸代谢通路	LTA4H、PTGS2	0.035	0.82
催乳素信号通路	ESR1、PTGS2	0.040	0.63
5-羟色胺能突触通路	PTGS2、SLC6A4	0.063	0.65
甲状腺激素信号通路	ESR1、GSK3B	0.064	0.55

表 2 疾病靶点

Table 2 Disease targets

序号	PSD 靶点	序号	PSD 靶点
1	CYP2C9	22	DTNBP1
2	PTGS2	23	HTA
3	CYP3A5	24	MRPS21P6
4	HTR1A	25	RPL6P25
5	GRIN1	26	HIN1L
6	MTHFR	27	DAOA
7	ESR1	28	RPS3P7
8	TGFB1	29	TACR2
9	ACE	30	ATXN8OS
10	AGTR1	31	TRPS1
11	NPY	32	FHIT
12	ITGB1	33	SP4
13	SLC6A4	34	CACNA1C
14	CCL2	35	CYP2C19
15	LTA4H	36	ABCB1
16	GNB3	37	CYP3A4
17	HSPA1L	38	CYP1A2
18	HSPA1A	39	APOE
19	GRM5	40	APOB
20	GSK3B	41	HSPA1B
21	PFKFB3		

3 讨论

柴胡疏肝散来源于明·张景岳所著《景岳全书》，由柴胡、香附、川芎、芍药、枳壳、陈皮和甘草共同组成，其作为疏肝理气的经典方，近年来在 PSD 治疗中的作用也逐渐引起了关注。柴胡疏肝散不仅能改善抑郁症状，而且能促进神经功能恢复^[6,16]，这与本课题组前期研究结果相符合。现代药理学研究也证实其多种单体成分具有抗抑郁和神经保护作用^[17-19]。

GO 生物学过程富集分析结果提示，柴胡疏肝散的靶基因涉及雌激素应答、调节突触合成、炎症应答、记忆过程等多个生物过程。这些生物过程与神经系统的功能密切相关，可能参与了抑郁的病理生理过程。雌激素通过调节细胞骨架、蛋白转运甚至快速蛋白合成，进而改善突触传递功能^[20-21]，并参与学习、记忆等多种行为过程^[22]。突触功能异常表达涉及脑卒中的各个阶段^[23-25]，芍药苷可以通过上调 5-羟色胺受体的表达，增强突触可塑性、抑制兴奋性毒性，发挥神经保护作用^[19,26]。同时抑郁与相关情感脑区突触可塑性破坏有关^[27]，中药复方可以逆转 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸 (NMDA) 受体 NR1 亚基的表达所致的突触异常，改善抑郁行为^[28]。研究证实炎症反应同 PSD 的发生发展密切相关^[20]，小胶质细胞作为介导神经炎症的主要细胞，在脑缺血后极化为 M1 型，分泌大量的促炎症因子^[22]，加重脑损伤，并导致抑郁的发生^[29-30]。芍药苷能抑制核转录因子- κ B (NF- κ B) 信号通路，对抗趋化性 β -淀粉样蛋白 (A β) 诱导的小胶质细胞活化和炎症^[31]；柴胡根乙醇提取物和柴胡皂苷可以减轻脂多糖 (LPS) 诱导的小胶质细胞炎症^[32]。结合本实验中的 GO 富集分析，推测调节炎症反应可能是柴胡疏肝散的作用机制之一。

KEGG 代谢通路分析结果显示，柴胡疏肝散活性成分相关靶点 ESR1、PTGS2、GSK3B、SLC6A4 和 LTA4H 参与了花生四烯酸代谢、催乳素信号通路、5-羟色胺能突触和甲状腺激素信号通路。其中花生四烯酸代谢通路主要与炎症反应和氧化应激显著相关^[33]。5-羟色胺能突触通路由 5-羟色胺和分布于脑部不同部位的突触前后膜上的各类 5-羟色胺受体组成，可以影响 γ -氨基丁酸 (GABA)、多巴胺等其他神经递质释放，还介导了记忆、学习、行为、情感等大脑高级活动，其功能改变常导致抑郁症、焦虑症和老年性痴呆等疾病发生^[34]。催乳素信号通

路通过下游 JAK/STAT、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 等信号通路广泛参与细胞增殖分化、生长发育、代谢和免疫调节^[35]。甲状腺激素信号通路主要参与生长发育过程，本课题组研究证实，甲状腺激素水平减退会导致成人的脑白质损伤^[36]，但机制目前尚不明确。本研究发现，柴胡疏肝散治疗 PSD 的靶点参与了花生四烯酸代谢通路 (2 个靶点)、催乳素信号通路 (2 个靶点)、5-羟色胺能突触通路 (2 个靶点) 和甲状腺激素信号通路 (2 个靶点)，表明柴胡疏肝散中的活性成分可能通过参与上述通路，进而减轻炎症反应、促进神经元细胞的生长发育，从而发挥抗 PSD 作用。

靶点研究表明，ESR1、PTGS2、GSK3B、SLC6A4 和 LTA4H 可能是柴胡疏肝散治疗 PSD 的靶基因，ESR1 主要影响空间记忆和突触可塑性，起到神经保护的作用^[37]；PTGS2 参与炎症调节和抗氧化反应^[38]；SLC6A4 与情感表达密切相关^[39]；LTA4H 参与动脉粥样硬化形成、发展的多个阶段，在炎症反应、免疫调节过程中发挥作用^[40]。

有证据显示 GSK3 β 参与了小胶质细胞炎症反应的过程。GSK3 β 作为磷酸化磷酸酶 (PTEN) 的上游蛋白^[41]，通过 PTEN 激活下游 PI3K/Akt 通路，继而促进小胶质细胞 M2 作用^[42]。本研究发现 GSK3 β 通过信号通路仅参与了昼夜节律基因的表达，与炎症无明显关联。可能与研究方法的局限性相关，网络药理学技术还处于初步阶段，在很多方面还存在局限性和需要解决的问题，但仍为进一步研究柴胡疏肝散治疗脑病提供了药理学研究基础和新的思路。

参考文献

- [1] Hackett M L, Köhler S, O'Brien J T, et al. Neuropsychiatric outcomes of stroke [J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(5): 525-534.
- [2] Wang Z, Zhu M, Su Z, et al. Post-stroke depression: Different characteristics based on follow-up stage and gender-a cohort perspective study from mainland China [J]. *Neurol Res*, 2017, 39(11): 996-1005.
- [3] Zhang X, Tang Y, Xie Y, et al. Total magnetic resonance imaging burden of cerebral small-vessel disease is associated with post-stroke depression in patients with acute lacunar stroke [J]. *Eur J Neurol*, 2016, 24(2): 374-380.
- [4] Robinson R G, Jorge R E. Post-stroke depression: A review [J]. *Am J Psych*, 2016, 173(3): 221-231.

- [5] Qiu J, Hu S Y, Shi G Q, *et al.* Changes in regional cerebral blood flow with Chaihu-Shugan-San in the treatment of major depression [J]. *Pharmacogn Mag*, 2014, 10(40): 503-508.
- [6] 胡 丹, 盛 蕾. 加味柴胡疏肝颗粒辅助治疗缺血性脑卒中后抑郁的疗效观察 [J]. *中草药*, 2016, 47(21): 3866-3870.
- [7] Bezhtentsev V, Ivanov S, Kumar S, *et al.* Identification of potential drug targets for treatment of refractory epilepsy using network pharmacology [J]. *J Bioinform Comput Biol*, 2018, 24(2): 1840002-1840007.
- [8] Li J, Zhao P, Li Y, *et al.* Systems pharmacology-based dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula Bufei Yishen as an effective treatment for chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Sci Rep*, 2015, doi: 10.1038/srep15290.
- [9] 李 强, 杜晨晖, 张 敏, 等. 血清化学与网络药理学关联研究酸枣仁的体内效应成分 [J]. *中草药*, 2017, 48(10): 1936-1943.
- [10] Ru J, Li P, Wang J, *et al.* TCMSP: A database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminform*, 2014, 6(3): 13-17.
- [11] Xu H Y, Liu Z M, Fu Y, *et al.* Exploiture and application of an internet-based computation platform for integrative pharmacology of traditional Chinese chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Sci Rep*, 2015, 5(8): 15290-15296.
- [12] Shen X, Zhao Z, Wang H, *et al.* Elucidation of the anti-inflammatory mechanisms of *Bupleuri* and *Scutellariae Radix* using system pharmacological analyses [J]. *Mediat Inflamm*, 2017, doi: 10.1155/2017/3709874.
- [13] Dennis G, Sherman B T, Hosack D A, *et al.* DAVID: Database for annotation, visualization, and integrated discovery [J]. *Genome Biol*, 2003, 4(5): 1465-6914.
- [14] 张 潇, 高 耀, 向 欢, 等. 基于网络药理学的交泰丸治疗抑郁症作用机制研究 [J]. *中草药*, 2017, 48(8): 1584-1590.
- [15] Cheng T, Li Q, ZHou Z, *et al.* Structure-based virtual screening for drug discovery: A problem-centric review [J]. *AAPS J*, 2012, 14(1): 133-141.
- [16] 邓 颖, 张春虎, 张海男, 等. 柴胡疏肝散及其拆方对抑郁模型大鼠行为及海马、杏仁核、额叶 BDNF 及其受体 TrkB 的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2011, 31(10): 1373-1378.
- [17] Yang F, Dong X, Yin X, *et al.* *Radix Bupleuri*: A review of traditional uses, botany, phytochemistry, pharmacology, and toxicology [J]. *Biomed Res Inter*, 2017, doi: 10.1155/2017/7597596.
- [18] Huang H, Zhao J, Jiang L, *et al.* Paeoniflorin improves menopause depression in ovariectomized rats under chronic unpredictable mild stress [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(4): 5103-5111.
- [19] Tao W, Wang H, Su Q, *et al.* Paeonol attenuates lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior in mice [J]. *Psych Res*, 2016, 238(5): 116-121.
- [20] Hu X, Li P, Guo Y, *et al.* Microglia/macrophage polarization dynamics reveal novel mechanism of injury expansion after focal cerebral ischemia [J]. *Stroke*, 2012, 43(11): 3063-3070.
- [21] Morrison H W, Filosa J A. A quantitative spatiotemporal analysis of microglia morphology during ischemic stroke and reperfusion [J]. *J Neuroinflamm*, 2013, 10(1): 782-790.
- [22] Briz V, Liu Y, Zhu G, *et al.* A novel form of synaptic plasticity in field CA3 of hippocampus requires GPER1 activation and BDNF release [J]. *J Cell Biol*, 2015, 210(4): 1225-1237.
- [23] Feigin V L, Mensah G A, Norrving B, *et al.* Atlas of the global burden of stroke (1990—2013): The GBD 2013 study [J]. *Neuroepidemiology*, 2015, 45(3): 230-236.
- [24] Kutlubaev M A, Hackett M L. Part II: Predictors of depression after stroke and impact of depression on stroke outcome: an updated systematic review of observational studies [J]. *Int J Stroke*, 2014, 9(8): 1026-1036.
- [25] Hiu T, Farzampour Z, Paz J T, *et al.* Enhanced phasic GABA inhibition during the repair phase of stroke: A novel therapeutic target [J]. *Brain*, 2016, 139(Pt2): 468-480.
- [26] Zhang Y, Li H, Huang M, *et al.* Paeoniflorin, a monoterpene glycoside, protects the brain from cerebral ischemic injury via inhibition of apoptosis [J]. *Am J Chin Med*, 2015, 43(3): 543-557.
- [27] Ayerbe L, Ayis S, Crichton S L, *et al.* Explanatory factors for the increased mortality of stroke patients with depression [J]. *Neurology*, 2014, 83(22): 2007-2012.
- [28] Tang J, Xue W, Xia B, *et al.* Involvement of normalized NMDA receptor and mTOR-related signaling in rapid antidepressant effects of Yueju and ketamine on chronically stressed mice [J]. *Sci Rep*, 2015, 5(13): 135-173.
- [29] Avolio E, Fazzari G, Mele M, *et al.* Unpredictable chronic mild stress paradigm established effects of pro-and anti-inflammatory cytokine on neurodegeneration-linked depressive states in hamsters with brain endothelial damages [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(8): 6446-6458.
- [30] Torres-Platas S G, Cruceanu C, Chen G G, *et al.* Evidence

- for increased microglial priming and macrophage recruitment in the dorsal anterior cingulate white matter of depressed suicides [J]. *Brain Behav Immun*, 2014, 42(17): 50-59.
- [31] Liu H, Wang J, Wang J, *et al.* Paeoniflorin attenuates A β 1-42-induced inflammation and chemotaxis of microglia *in vitro* and inhibits NF- κ B and VEGF/Flt-1 signaling pathways [J]. *Brain Res*, 2015, 1618(45): 149-158.
- [32] Park W H, Kang S, Piao Y, *et al.* Ethanol extract of *Bupleurum falcatum* and saikosaponins inhibit neuroinflammation via inhibition of NF- κ B [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 174(4): 37-44.
- [33] Rouzer C A, Marnett L J. Endocannabinoid oxygenation by cyclooxygenases, lipoxygenases, and cytochromes P450: Cross-talk between the eicosanoid and endocannabinoid signaling pathways [J]. *Chem Rev*, 2011, 111(10): 5899-5921.
- [34] Köhler S, Cierpinsky K, Kronenberg G, *et al.* The serotonergic system in the neurobiology of depression: Relevance for novel antidepressants [J]. *J Psychopharmacol*, 2016, 30(1): 13-22.
- [35] Barcus C E, Keely P J, Eliceiri K W, *et al.* Stiff collagen matrices increase tumorigenic prolactin signaling in breast cancer cells [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(18): 12722-12732.
- [36] Zhang X, Xie Y, Ding C, *et al.* Subclinical hypothyroidism and risk of cerebral small vessel disease: A hospital-based observational study [J]. *Clin Endocrinol*, 2017, 87(5): 581-586.
- [37] Coban N, Kaya A, Erkan A F, *et al.* The role of CYP19A1, ESR1 and MIF genes polymorphisms on the angiographic severity and the extent of atherosclerotic coronary artery disease [J]. *Atherosclerosis*, 2017, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.385.
- [38] Mansour D F, Saleh D O, Mostafa R E. Genistein ameliorates cyclophosphamide-induced hepatotoxicity by modulation of oxidative stress and inflammatory mediators [J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2017, 5(7): 836-843.
- [39] Consoloni J L, Ibrahim E C, Lefebvre M N, *et al.* Serotonin transporter gene expression predicts the worsening of suicidal ideation and suicide attempts along a long-term follow-up of a major depressive episode [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2017, 7(4): 323-331.
- [40] Sun H, Zhang J, Wang J, *et al.* Association between genetic variants of the leukotriene biosynthesis pathway and the risk of stroke: A case-control study in the Chinese Han population [J]. *Chin Med J*, 2013, 126(2): 254-259.
- [41] Zhou K, Zhong Q, Wang Y C, *et al.* Regulatory T cells ameliorate intracerebral hemorrhage-induced inflammatory injury by modulating microglia/ macrophage polarization through the IL-10/GSK3 β / PTEN axis [J]. *J Cerebr Blood Flow Metab*, 2017, 37(3): 967-979.
- [42] Wang G, Shi Y, Jiang X, *et al.* HDAC inhibition prevents white matter injury by modulating microglia/macrophage polarization through the GSK3 β /PTEN/Akt axis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(9): 2853-2858.