

基于网络药理学四逆散治疗抑郁症的作用机制探讨

宗 阳^{1,2,3}, 陈 婷², 董宏利², 居文政^{1*}

1. 南京中医药大学附属医院, 江苏 南京 210029

2. 南京中医药大学附属苏州市中医医院, 江苏 苏州 215009

3. 苏州市吴门医派研究院, 江苏 苏州 215009

摘要:目的 探讨四逆散治疗抑郁症的作用机制。方法 借助中药系统药理学分析平台(TCMSP)检索四逆散中柴胡、白芍、枳实、甘草的化学成分和作用靶点,通过 OMIM、TTD、Drugbank、Digsee 等多个数据库查询与抑郁症(depression)相关的基因。通过 UniProt 数据库查询靶点对应的基因,进而运用 Cytoscape 3.2.1 构建化合物-靶点(基因)网络、蛋白相互作用(PPI)网络筛选出核心靶点,最后通过 DAVID 进行基因本体(GO)功能富集分析和基于京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析,预测其作用机制。结果 化合物-靶点网络包含 121 个化合物和相应靶点 259 个,关键靶点涉及 PTGS2、CALM1、ESR1、HSP90AA1、AR 等。PPI 核心网络包含 15 蛋白,关键蛋白涉及 CASP3、CHRM2、CYP3A4 等。GO 功能富集分析得到 GO 条目 375 个($P < 0.05$),其中生物过程(BP)条目 307 个,细胞组成(CC)条目 37 个,分子功能(MF)条目 31 个。KEGG 通路富集筛选得到 37 条信号通路($P < 0.05$),涉及神经活性配体-受体相互作用信号通路、多巴胺信号通路、IL-17 信号通路等。结论 四逆散中的有效活性成分主要通过作用于 CASP3、CHRM2、DRD1 等 15 个关键靶点调节多条信号通路从而发挥抗抑郁作用。

关键词: 四逆散; 抑郁症; 网络药理学; 神经活性配体-受体相互作用信号通路; 多巴胺信号通路; IL-17 信号通路

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)20-4995-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.20.022

Research on mechanism of Sini Powder in treatment of depression based on network pharmacology

ZONG Yang^{1,2,3}, CHEN Ting², DONG Hong-li², JU Wen-zheng¹

1. Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China

2. Suzhou Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Suzhou 215009, China

3. Academy of Women Chinese Medicine, Suzhou 215009, China

Abstract: Objective To investigate the mechanism of depression by Sini Powder. **Methods** The chemical composition and targets of *Bupleuri Radix*, *Paeonia Radix Alba*, *Aurantii Fructus Immaturus*, and *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* were searched by the analysis of traditional Chinese medicine system pharmacology platform (TCMSP). Depression related genes were screened from OMIM, TDD, Drugbank, and Digsee multiple databases. The target corresponding genes were searched through UniProt, GeneCards, and PubMed database query and then Cytoscape 3.2.1 was used to build compound-targets (genes) networks, protein interaction (PPI) filter core target; At last, the enrichment of gene ontology (GO) function analysis by DAVID based on the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis was carried out, and the mechanism of its action research was predicted. **Results** The compound-target network contained 121 compounds and the corresponding 259 targets, and the key targets involved PTGS2, CALM1, ESR1, HSP90AA1, AR, etc. The PPI core network contained 15 proteins, key proteins involved in CASP3, CHRM2, CYP3A4, and etc. The function enrichment analysis of GO was 375 ($P < 0.05$), of which there were 307 biological processes (BP), and 37 related items of cell composition (CC), and 31 molecular function (MF) items. 37 related items of cell composition (CC), and 31 molecular function (MF) items. There were 37 signal pathways ($P < 0.05$) in KEGG pathway enrichment screening, involving neuroactive ligand-receptor

收稿日期: 2019-03-05

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81573685); 苏州市中医医院院级课题(YQN2017004); 苏州市中医医院院级课题(YQN20108022)

作者简介: 宗 阳, 硕士研究生, 研究方向为中药化学与分析。E-mail: 1181835152@qq.com

*通信作者 居文政, 主任中药师, 博士生导师, 研究方向为中医药治疗抑郁症。E-mail: wzhu333@163.com

interaction, dopaminergic synapse, IL-17 signaling pathway and so on. **Conclusion** The active components in Sini Powder play an antidepressant role by acting on 15 key targets such as CASP3, CHRM2, DRD1 to regulate multiple signaling pathways.

Key words: Sini Powder; depression; network pharmacology; neuroactive ligand-receptor interaction signaling pathway; dopaminergic synapse signaling pathway; IL-17 signaling pathway

抑郁症又称“情绪感冒”，是一种常见的情感障碍性精神疾病，以持久的心境低落状态为特征，主要的临床表现有悲伤、绝望和沮丧等消极情绪，并会出现睡眠障碍、交往恐惧综合征等^[1]。在中医学里，抑郁症是一种情志疾病，属于“郁证”“百合病”“脏躁”“癡证”等范畴^[2]。目前，抑郁症是全球第四大疾患，据 WHO 预测，到 2020 年抑郁症将成为仅次于心脏疾病的人类第二大疾患^[3]。虽然化学药能改善抑郁状态下某些精神状态，但这些药物的副作用较大，主要有冷漠、疲劳、睡眠障碍、认知功能障碍、性功能障碍、卒中等^[4]。自 2004 年 10 月以后，美国食品药品监督管理局（FDA）宣布，所有抗抑郁药的说明书中必须加入能够“产生自杀倾向”的黑框警告。不同于化学药抗抑郁以调节单一的作用靶点，中药具有多途径、多靶点、散弹式的治疗特点^[5]，尽管单一成分含量低，作用不明显，但可通过多环节起作用，具有协同效应。然而，目前治疗抑郁症的中药复方有上百种之多，如何科学地选择一首中药复方为后续研究其治疗抑郁症的作用机制成为了首要问题。通过查阅文献发现，赵艳青等^[6]借助中医传承辅助平台软件 V2.0 结合文献挖掘，通过检索 1994—2013 年治疗抑郁症相关文献整理得到的 358 首方剂进行分析，使用频次前 5 位的中药分别是柴胡（199）、甘草（198）、茯苓、白芍（160）、酸枣仁（138）。再结合中医经典古籍记载，最终四逆散成为了课题组研究的对象。

四逆散最早记载于汉代名医张仲景的《伤寒论》中，由柴胡、芍药（白芍）、枳实、炙甘草组成，具有调和肝脾、透邪解郁、疏肝理脾之功效^[7]。目前治疗抑郁症的最常用中药复方逍遥散^[8]、柴胡疏肝散^[9]都是由四逆散演化而来，四逆散虽然仅由 4 味药组成，但选药、配伍严谨，被后世推为疏肝之祖方^[10]。网络药理学是基于系统生物学的理论，对生物系统的网络分析，选取特定信号节点（nodes）进行多靶点药物分子设计的新学科。网络药理学强调对信号通路的多途径调节，提高药物的治疗效果，降低毒副作用，从而提高新药临床试验的成功率，节省药物的研发费用，鉴于网络药理学

可通过对多种复杂网络及多水平相互连接的分析来阐述中药多成分、多靶点、多通路的潜在作用机制^[11-12]，本研究拟通过网络药理学方法分析四逆散治疗抑郁症的作用机制，为课题组后期研究四逆散治疗抑郁症提供细胞分子层面的参考。

1 方法

1.1 四逆散成分收集

借助中药系统药理学分析平台^[13]（TCMSP）（<http://tcmspw.com/tcmsp.php>），以“柴胡”“白芍”“枳实”“甘草”为关键词检索四逆散中的化学成分。

1.2 活性化合物及靶标蛋白的筛选

口服生物利用度（OB）是药物吸收、分布、代谢、排泄（ADME）中最重要的药动学参数之一，它表示口服药物的有效成分或活性基被吸收到达体循环并被吸收的速度与程度，OB 值越高通常表示药物的生物活性分子的类药性（DL）越好^[14-15]。因此借助 TCMSP 数据平台，筛选出柴胡、白芍、枳实、甘草化合物中符合 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.18$ 的化学成分作为活性成分及其相关靶标蛋白。

1.3 疾病靶点的筛选

通过 OMIM（<http://www.omim.org/>）、DigSee（<http://210.107.182.61/geneSearch/>）、TTD（<http://bidd.nus.edu.sg/group/cjttd/>）等数据库，以“Depression”为关键词检索与抑郁症相关的基因。

1.4 靶标蛋白基因名的确定及化合物-靶点网络的构建

借助 UniProt（<https://www.uniprot.org/>）、HGNC（<https://www.genenames.org/>）、PubMed（<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>）等数据库查询靶标蛋白对应的基因名，并用 Cytoscape 3.2.1（<http://www.cytoscape.org/>）软件构建化合物-靶点网络，分析化合物和靶点间的度（degree）值。

1.5 蛋白质相互作用（PPI）的构建及其核心网络的筛选

PPI 核心网络（protein-protein interaction core network, PPICN）是指从生物化学、信号转导和遗传网络的角度研究化合物和疾病相关蛋白质分子之间的相关性。为了进一步了解四逆散靶点和疾病靶

点在蛋白水平上的作用机制,本研究将筛选到的靶点上传至在线韦恩图 (<http://bioinfo.gp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>), 得到活性化合物与抑郁症的交集基因, 再将其带入在线网站 STRING 10.5 (<https://string-db.org>) 获取蛋白相互作用的关系。

1.6 核心靶点的通路分析

为了进一步了解上述筛选出的核心基因的功能以及在信号通路中的作用, 将筛选得到的四逆散治疗抑郁症的靶点导入 DAVID 数据库^[16] (<https://david.ncifcrf.gov/home.jsp>), 通过输入靶基因名称列表并限定物种为人, 将所有靶基因名称校正为其官方名称, 经上述数据库检索和转化操作, 设定阈值 P 值 <0.05 , 进行 GO (gene ontology) 生物学过

程富集分析和 KEGG (KEGG pathway analysis) 信号通路富集分析, 并在线绘图网站 Omishare Tools (<http://www.omishare.com/tools/index.php/>) 将其结果可视化。

2 结果

2.1 活性化合物的筛选

通过 TCMSP 检索到柴胡、白芍、枳实、甘草中化合物 779 个, 其中 349 个来自柴胡, 85 个来自白芍, 65 个来自枳实, 280 个来自甘草。以 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.18$, 筛选出活性化合物 144 个, 其中 17 个来自柴胡, 13 个来自白芍, 22 个来自枳实, 92 个来自甘草。四逆散中部分活性化合物 (OB 前 30 位的化合物) 信息见表 1。

表 1 四逆散中部分活性化合物的基本信息

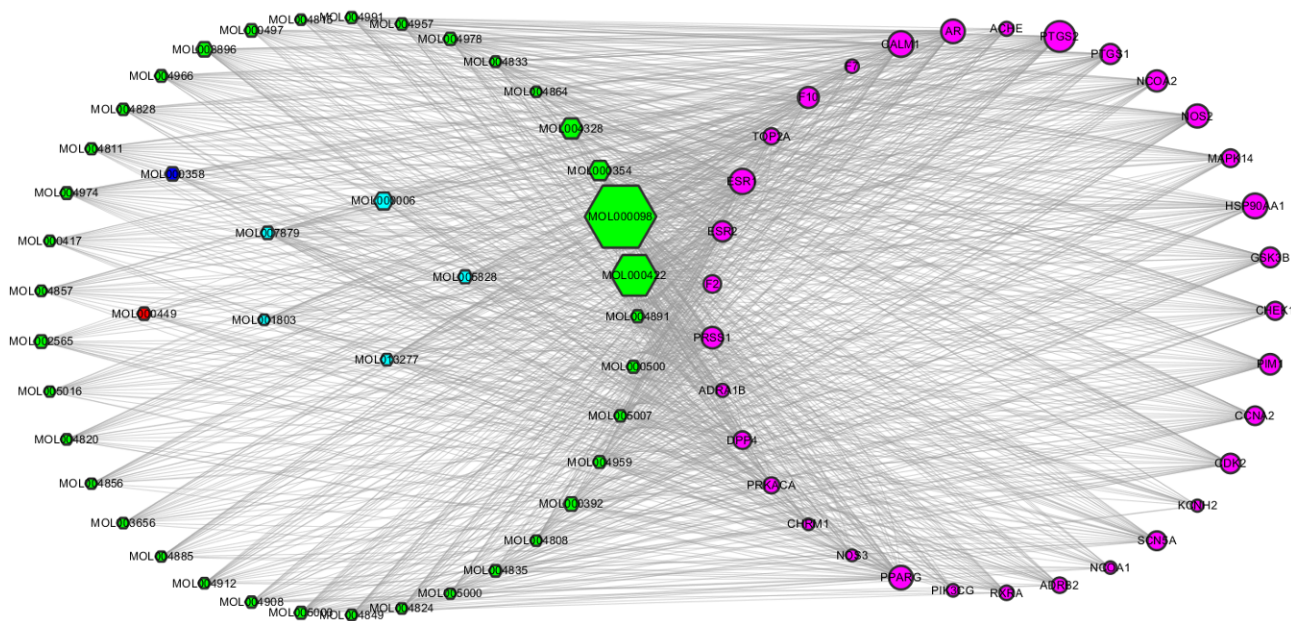
Table 1 Basic information of some active compounds in Sini Powder

药物	编号	化学成分	OB/%	DL	相对分子质量
柴胡	MOL013187	cubebin	57.13	0.64	356.40
	MOL000354	isorhamnetin	49.60	0.31	316.28
	MOL004609	areapillin	48.96	0.41	360.34
	MOL004624	longikaurin A	47.72	0.53	348.48
白芍	MOL001918	paeoniflorgenone	87.59	0.37	318.35
	MOL000211	mairin	55.38	0.78	456.78
	MOL000492	(+)-catechin	54.83	0.24	290.29
枳实	MOL001798	neohesperidin_qt	71.17	0.27	302.30
	MOL013435	poncmarin	63.62	0.35	330.41
	MOL013436	isoponcmarin	63.28	0.31	330.41
	MOL005828	nobiletin	61.67	0.52	402.43
	MOL004328	naringenin	59.29	0.21	272.27
	MOL013277	isosinensetin	51.15	0.44	372.40
甘草	MOL002311	glycyrol	90.78	0.67	366.39
	MOL004990	7,2',4'-trihydroxy-5-methoxy-3-aryl coumarin	83.71	0.27	300.28
	MOL004904	licopyranocoumarin	80.36	0.65	384.41
	MOL004891	shinpterocarpin	80.30	0.73	322.38
	MOL005017	phaseol	78.77	0.58	336.36
	MOL004841	licochalcone B	76.76	0.19	286.30
	MOL004810	glyasperin F	75.84	0.54	354.38
	MOL001484	inermine	75.18	0.54	284.28
	MOL000500	vestitol	74.66	0.21	272.32
	MOL005007	glyasperins M	72.67	0.59	368.41
	MOL004941	(2R)-7-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chroman-4-one	71.12	0.18	256.27
	MOL004959	1-methoxyphaseollidin	69.98	0.64	354.43
	MOL000392	formononetin	69.67	0.21	268.28
	MOL004863	3-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-8-(3-methylbut-2-enyl) chromone	66.37	0.41	354.38
	MOL004903	liquiritin	65.69	0.74	418.43
	MOL004808	glyasperin B	65.22	0.44	370.43
	MOL004829	glepidotin B	64.46	0.34	340.40

2.2 化合物-靶点相互作用网络

化合物-靶点网络总共包括 380 个节点 (121 个化合物节点、259 个靶点节点) 和 2 534 条边, 其中红色节点代表柴胡的化合物分子, 蓝色代表芍药的化合物分子, 天蓝色代表枳实的化合物分子, 绿色代表甘草的化合物分子, 紫色节点代表药物靶点, 每条边则表示化合物分子与靶点之间的相互作用关系 (图 1), 144 个化合物中有 23 个未参与网络构建。在网络中, 一个节点的度值表示网络中和节点相连的路线的条数。根据网络的拓扑学性质筛选度值较大的节点进行分析, 这些连接化合物或靶点较多的节点在整个网络中起到枢纽的作用, 可能是关键的化合物或者靶点。该网络中, 每个化合物平均与 20.94 个靶点相互作用,

每个靶点平均与 10.01 个化合物相互作用, 因此四逆散中存在一个化合物与多个靶点作用, 同时也存在不同化合物共同作用于同一个靶点的现象, 这体现了中药多成分与多靶点之间共同作用的机制。从化合物的角度, 有 36.36% 的化合物作用靶点 ≥ 20 个, 其中靶点 ≥ 34 个的化合物有 10 个, 度值排名前 5 位的化合物分别是槲皮素 (MOL000098)、山柰酚 (MOL000422)、柚皮素 (MOL004328)、异鼠李素 (MOL000354)、木犀草素 (MOL000006), 分别能与 304、187、74、70、57 个靶点蛋白发生相互作用。从靶点的角度, 度值排名前 5 位的是 PTGS2、CALM1、ESR1、HSP90AA1、AR, 分别能与 111、87、86、83、78 个化合物发生相互作用。



红色代表柴胡中化合物, 蓝色代表白芍中化合物, 浅蓝色代表枳实中化合物, 绿色代表甘草中化合物, 紫色代表靶点
Red represents compounds in *Bupleuri Radix*, blue represents the compounds in *Paeonia Radix Alba*, wathet blue represents compounds in *Aurantii Fructus Immaturus*, green represents compounds in *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* and purple represents the targets

图 1 四逆散中化合物-靶点网络图 (度值 ≥ 20)

Fig. 1 Compounds-target network diagram of Sini Powder (degree ≥ 20)

2.3 四逆散中交集化合物以及与抑郁症的交集基因

由“2.2”项结果可知, 四逆散中不同的中药里面存在相同的化合物的情况, 通过在线韦恩图求得, MOL000098、MOL000354 为柴胡和甘草中所共有; MOL000359、MOL000211 为白芍和甘草中所共有; MOL004328 为枳实和甘草中所共有; MOL000422 为柴胡、白芍和甘草中所共有, 见图 2。

通过数据库找出柴胡活性化合物 189 个作用靶点, 白芍活性化合物 81 个作用靶点, 枳实活性化

合物 123 个作用靶点, 甘草活性化合物 230 个作用靶点, 抑郁症 180 个相关基因。通过在线韦恩图得出, 四逆散与抑郁症的交集基因共有 15 个, 分别 CASP3、CHRM2、CYP3A4 等, 见图 2 和表 2。

2.4 四逆散与抑郁症 PPICN 的构建与筛选

将“2.3”项得到的 15 个交集基因带入 STRING 进行分析, PPICN (图 3) 包含 15 个节点, 30 条边, 其中节点表示蛋白, 每条边则表示蛋白与蛋白之间的相互作用关系, 线条越粗表示关联度越

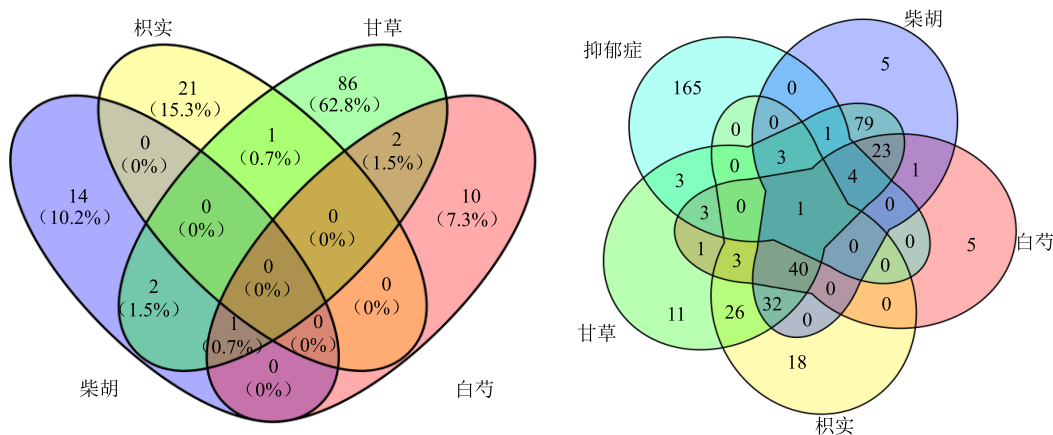


图 2 四逆散中交集化合物及其与抑郁症相关靶点的交集基因

Fig. 2 Intersection compounds in Sini Powder and their intersection genes with depression-related targets

表 2 化合物-疾病交集基因的基本信息

Table 2 Basic information on compound-disease intersecting genes

Uniprot	靶蛋白名称	基因名
P42574	Caspase-3	CASP3
P08172	muscarinic acetylcholine receptor M2	CHRM2
P08684	cytochrome P450 3A4	CYP3A4
P21728	D (1A) dopamine receptor	DRD1
P42262	glutamate receptor 2	GRIA2
P49841	glycogen synthase kinase-3 beta	GSK3B
P28223	5-hydroxytryptamine receptor 2A	HTR2A
P46098	5-hydroxytryptamine receptor 3A	HTR3A
Q16539	mitogen-activated protein kinase 14	MAPK14
P14780	matrix metalloproteinase-9	MMP9
P41143	delta-type opioid receptor	OPRD1
P35372	mu-type opioid receptor	OPRM1
P17252	protein kinase C alpha type	PRKCA
Q96EB6	NAD-dependent protein deacetylase sirtuin-1	SIRT1
P31645	sodium-dependent serotonin transporter	SLC6A4

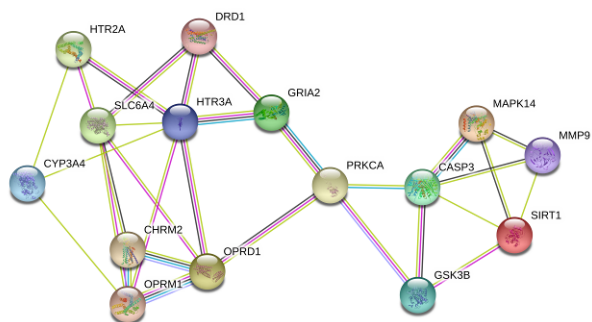


图 3 四逆散与抑郁症蛋白质相互作用核心网络 (PPICN)

Fig. 3 PPI core network (PPICN) diagram of Sini Powder, targets, and depression

大, 其中平均节点度为 4。

2.5 靶点通路分析

DAVID 中 GO 功能富集分析得到 GO 条目 375 个 ($P < 0.05$), 其中生物过程 (BP) 条目 307 个, 细胞组成 (CC) 条目 37 个, 分子功能 (MF) 条目 31 个, 生物过程、细胞成分和分子功能分别占 82%、10%和 8%, 见图 4。

KEGG 通路富集筛选得到 37 条信号通路 ($P < 0.05$), 涉及神经活性配体-受体相互作用信号通路、多巴胺信号通路、IL-17 信号通路等, 见图 5。

3 讨论

行为学结果表明^[17-18], 四逆散可以显著增加大鼠体质量, 提高大鼠对蔗糖水的偏嗜度, 开场实验中的水平得分和垂直得分, 说明四逆散能够改善抑郁状态。生化指标结果表明^[19-20], 四逆散活性成分能升高 5-羟色胺 (5-HT)、多巴胺 (DA) 含量, 显著降低抑郁症模型大鼠血浆皮质酮 (CORT)、促肾上腺皮质激素 (ACHE)、下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素 (CRH) 的含量, 增加大鼠海马脑源性神经营养因子 (BDNF) 及受体酪氨酸蛋白激酶 (TrKB) 阳性神经元面密度值等。然而, 很少有实验涉及到四逆散中具体成分作用的具体靶点, 以及其配伍机制的研究。

从化合物-靶点图可知, 四逆散中 121 个活性化合物作用于 259 个靶点, 说明中药治疗疾病具多成分、多靶点的特点。其中, 作用最强的前 5 个化合物有明显的抗抑郁作用, 槲皮素 (20 mg/kg) 能够显著性逆转促皮质酮释放因子 (CRF) 诱导的大鼠焦虑和抑郁样行为^[21]; 山奈酚可通过增强 CDCS

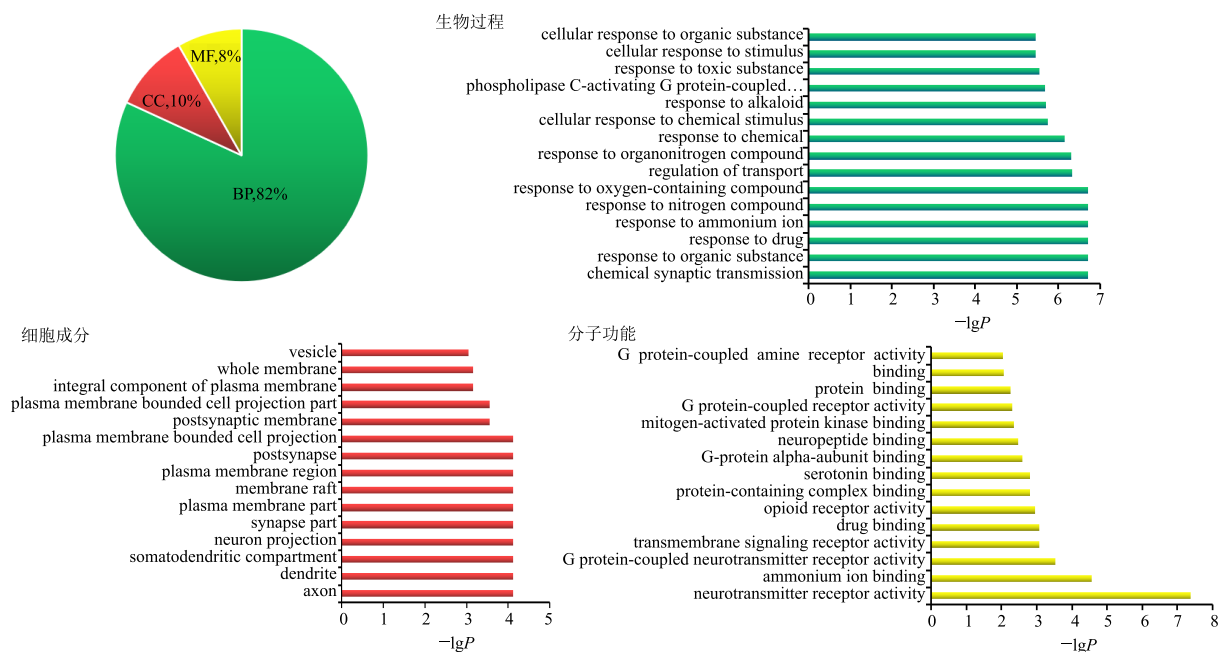


图 4 四逆散靶标的 GO 富集分析

Fig. 4 GO enrichment analysis of targets of Sini Powder

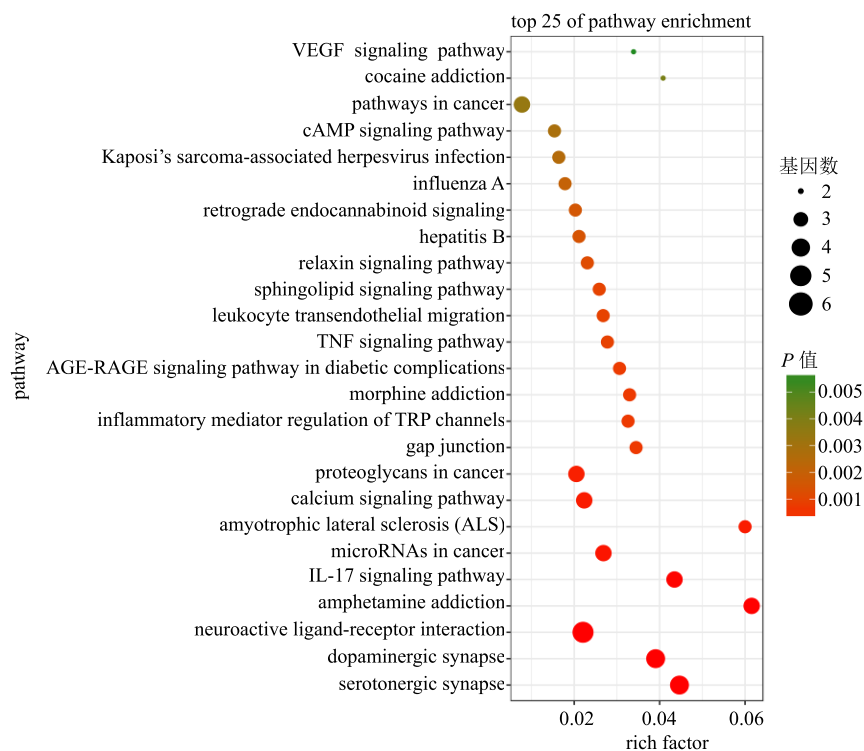


图 5 四逆散治疗抑郁症核心靶点 KEGG 富集分析的前 25 条通路

Fig. 5 Top 25 channels of KEGG enrichment analysis in treatment of depression by Sini Powder

小鼠大脑皮层的抗氧化能力和上调 Akt/ β -catenin 级联活动产生抗炎作用进而起到抗抑郁作用^[22]；柚皮素对小鼠中枢神经系统紊乱，特别是抑郁症有较好

的治疗作用，其作用机制与单胺能系统有关^[23]；异鼠李素和金丝桃提取物均有抗抑郁作用，其中异鼠李素活性最强，1.6 g/kg 金丝桃提取物与 100 mg/kg

异鼠李素抗抑郁作用相当^[24]；木犀草素对 CUMS 小鼠的抑郁样行为有改善作用，作用机制可能与其增强小鼠脑组织的抗氧化活性，改善氧化/抗氧化平衡有关^[25]。且槲皮素属于柴胡、甘草中成分；山柰酚属于柴胡、芍药、甘草中成分；柚皮素属于枳实、甘草中成分；异鼠李素属于柴胡、甘草中成分；木犀草素属于枳实中成分，这也为四逆散治疗抑郁症的合理性提供了理论基础。然而度值前 5 的靶点鲜有与抑郁症相关的报道，从中可以得出 2 种推论：一是四逆散作用的关键靶点未必与抑郁症相关，二是这几种关键靶点还未曾深入研究其是否与抑郁症相关，这对后期深入研究四逆散治疗抑郁症提供了理论参考。

从化合物-疾病交集靶点可知，四逆散可作用于 CASP3、CHRM2、CYP3A4 等多个靶点产生协同抗抑郁作用；从 DAVID 通路分析可以看出，疾病靶点涉及的通路中与抑郁症最相关的有神经活性配体-受体相互作用信号通路、多巴胺信号通路、IL-17 信号通路等。其中神经活性配体-受体相互作用信号通路涉及的靶点有 CHRM2、DRD1、GRIA2、HTR2A、OPRD1、OPRM1，多巴胺信号通路涉及的靶点有 DRD1、GRIA2、GSK3B、MAPK14、PRKCA，IL-17 信号通路涉及的靶点有 CASP3、GSK3B、MAPK14、MMP9。

综上所述，本研究应用网络药理学的方法对四逆散中化学成分、作用靶点及其对抑郁症的作用途径进行了探索性研究，从中可以看出四逆散治疗抑郁症是通过多成分、多靶点、多通路的协同作用来发挥疗效的。鉴于网络药理学的局限性，课题组后期将围绕物质基础-药效学评价-代谢组学-通路验证等开展实验研究，为四逆散治疗抑郁症以及后期的药物开发提供理论和实验依据。

参考文献

- [1] 陈红霞, 张黎明, 薛 瑞, 等. 以 5-HT_{1A} 受体为靶标的抗抑郁药物研究进展 [J]. 军事医学, 2013, 37(8): 624-627.
- [2] 徐春燕. 中药复方治疗抑郁症的临床研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [3] Whiteford H A, Degenhardt L, Rehm J, *et al.* Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. *Lancet*, 2013, 382(9904): 1575-1586.
- [4] 宗 阳, 何书芬, 孙冰婷, 等. 甘草抗抑郁作用机理研究及应用概况 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(10): 194-198.
- [5] 尚沛津, 李玉文, 张一恺, 等. 中药药效物质基础的研究进展 [J]. 中国药房, 2015, 26(28): 4000-4003.
- [6] 赵艳青, 滕 晶, 杨洪军. 基于数据挖掘的现代中医治疗抑郁症用药规律分析 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(10): 2042-2046.
- [7] 覃 朗. 四逆散抗抑郁机制研究 [J]. 当代医学, 2010, 6(14): 29-30.
- [8] 李 肖, 宫文霞, 周玉枝, 等. 逍遥散中抗抑郁有效成分及其作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46(20): 3109-3116.
- [9] 盛 蕾, 刘元月, 胡 丹, 等. 柴胡疏肝散治疗卒中后抑郁的网络药理学研究 [J]. 中草药, 2018, 49(15): 3509-3515.
- [10] 张福华. 四逆散及其类方研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2005.
- [11] 冯燕燕, 谢媛媛, 汪艳平, 等. 基于“药物-靶点-通路”网络的血必净注射液治疗脓毒症分子调控机制 [J]. 药学报, 2017, 52(4): 2666-2670.
- [12] 宗 阳, 董宏利, 陈 婷, 等. 基于网络药理学黄芩-黄连药对治疗 2 型糖尿病作用机制探讨 [J]. 中草药, 2019, 50(4): 888-894.
- [13] 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(1): 13-18.
- [14] Ahmed S S, Ramakrishnan V. Systems biological approach of molecular descriptors connectivity: Optimal descriptors for oral bioavailability prediction [J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e40654.
- [15] Ursu O, Rayan A, Goldblum A, *et al.* Understanding drug-likeness [J]. *Wires Comput Mol Sci*, 2011, 1(5): 760-781.
- [16] 李晓燕, 董 姝, 魏 滨, 等. 六味地黄汤中药成分-靶标-疾病网络分析及效应机制预测 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(5): 189-195.
- [17] 胡海燕, 徐志伟, 敖海清, 等. 四逆散影响慢性应激抑郁模型大鼠行为学研究 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(1): 271-274.
- [18] 畅洪昇, 孙建宁, 石任兵, 等. 四逆散有效部位对嗅球损毁大鼠探索行为及学习记忆功能的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2005, 28(4): 39-41.
- [19] 畅洪昇, 王伟明, 鲁 艺, 等. 四逆散含药血清体外对海马神经元发生的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2014,

- 29(3): 711-714.
- [20] 彭淑芹. 四逆散和逍遥散对抑郁模型大鼠行为学及其抗病机理的研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2014.
- [21] Bhutada P, Mundhada Y, Bansod K. Reversal by quercetin of corticotrophin releasing factor induced anxiety-and depression-like effect in mice [J]. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 2010, 33(6): 955-960.
- [22] Gao W, Wang W, Peng Y, *et al.* Antidepressive effects of kaempferol mediated by reduction of oxidative stress, proinflammatory cytokines and up-regulation of AKT/ β -catenin cascade [J]. *Metab Brain Dis*, 2019, doi: 10.1007/s11011-019-0389-5.
- [23] Yi L T, Li C F, Zhan X, *et al.* BDNF signaling is necessary for the antidepressant-like effect of naringenin [J]. *Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psych*, 2014, 48: 135-141.
- [24] Paulke A, Nöldner M, Schubert-Zsilavecz M, *et al.* St. John's wort flavonoids and their metabolites show antidepressant activity and accumulate in brain after multiple oral doses [J]. *Pharmazie*, 2008, 63(4): 296-302.
- [25] 刘 毅, 蓝 诺, 刘 莉, 等. 木犀草素对慢性不可预知性温和应激所致小鼠抑郁的改善作用 [J]. *时珍国医国药*, 2013, 24(6): 1382-1384.