

基于网络药理学及分子对接探讨淡豆豉抗抑郁的作用机制

胡琪, 陈丽艳*, 郑宏宇, 孙银玲, 丁纯洁, 王伟明*

黑龙江省中医药科学院, 黑龙江 哈尔滨 150036

摘要:目的 采用网络药理学和分子对接技术预测淡豆豉抗抑郁活性成分、作用靶点及通路, 探讨其潜在作用机制。方法 利用 CNKI、TCMSP、TCMIP 检索并筛选淡豆豉抗抑郁潜在活性成分; 运用 PharmMapper 服务器预测活性成分的作用靶点; 利用 UniProt 数据库查询靶点蛋白对应的基因名; 运用 DrugBank、GeneCards 和 DisGeNET 数据库检索抗抑郁作用靶基因, 并将活性成分靶点相互映射获得淡豆豉活性成分抗抑郁靶点; 通过 String 数据库下载靶蛋白相互作用数据, 与获取的潜在作用靶点利用 Cytoscape 3.7.2 软件构建淡豆豉-活性成分-潜在靶点相互作用网络图。运用 DAVID 数据库分析潜在靶点的基因本体 (GO) 分子功能和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 信号通路, 最后利用 Autodock Vina 和 Pymol 软件对药物有效活性成分和关键靶点进行分子对接验证。**结果** 预测获得淡豆豉主要活性成分 8 个, 作用靶点 396 个, 与抑郁症交集潜在靶点 334 个, GO 分子功能和 KEGG 通路涉及多种生物学过程以及脂质和动脉粥样硬化通路、磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K-Akt) 信号通路、小分子量 G 蛋白 (Ras) 信号通路、叉头框蛋白 (FoxO) 信号通路等多个信号通路。将关键活性成分和靶点进行对接, 其中丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶 1 (AKT1) 与大豆苷元结合能力较好; 磷酸肌醇 3-激酶调节亚基 1 (PIK3R1) 与木犀草素、槲皮素结合能力较好; HSP90- α 热休克蛋白 (HSP90AA1) 与黄豆黄素结合能力较好。**结论** 淡豆豉以多种活性成分、多个作用靶点和途径发挥其抗抑郁作用, 为淡豆豉在临床上用于抑郁症的干预和治疗提供依据。

关键词: 淡豆豉; 抗抑郁; 网络药理学; 分子对接; 作用机制; 大豆苷元; 木犀草素; 槲皮素; 黄豆黄素

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)07-1473-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.07.007

Mechanism of *Sojæ Semen Praeparatum* in treatment of anti-depression based on network pharmacology and molecular docking

HU Qi, CHEN Li-yan, ZHENG Hong-yu, SUN Yin-ling, DING Chun-jie, WANG Wei-ming

Heilongjiang Academy of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150036, China

Abstract: Objective Network pharmacology and molecular docking techniques were used to predict the anti-depression active components, action targets and pathways of *Sojæ Semen Praeparatum* (SSP), and to explore its potential mechanism of action. **Methods** CNKI, TCMSP and TCMIP were used to search and screen the potential antidepressant active ingredients of SSP. PharmMapper server was used to predict the target of active ingredients. UniProt database was used to query the gene name corresponding to target protein. DrugBank, GeneCards and DisGeNET databases were used to search the target genes for anti-depressant action, and the target of SSP was mapped to each other. Target protein interaction data were downloaded from String database, with Cytoscape 3.7.2 being used to obtain potential targets. The interaction network diagram of SSP-active component-potential target was constructed by software. DAVID database was used to analyze the molecular functions of gene body (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) signaling pathways of potential targets. Finally, Autodock Vina and Pymol software were used to conduct molecular docking verification for effective active ingredients and key targets of drugs. **Results** Eight main active components of SSP, 396 targets and 334 potential intersection targets with depression were predicted. GO molecular function and KEGG pathway involve a variety of biological processes, lipid and atherosclerosis pathways, Ras signaling pathway, PI3K-Akt signaling pathway, FoxO signaling pathway and other signaling pathways. Key active ingredients and targets were docked, among which AKT1 had better binding ability to Daidzein. PIK3R1 had better binding ability to

收稿日期: 2022-03-25

基金项目: 国家自然科学基金项目 (U20A20400); 黑龙江自然科学基金项目 (LH2019H094); 药食同源中药发酵关键技术创新中心建设项目 (CZKYF2021A002)

作者简介: 胡琪, 主要从事发酵类中药研究。E-mail: huqi19982021@163.com

*通信作者: 陈丽艳, 主要从事发酵类中药研究。E-mail: cly9998@163.com

王伟明, 主要从事中药新药及健康食品研发。E-mail: wangweiming_2018@163.com

luteolin and quercetin. HSP90AA1 had better binding ability to glycitein. **Conclusion** SSP exerts its anti-depressant effect through multiple active components, targets and pathways, providing evidence for SSP to be used in clinical depression on intervention and treatment.

Key words: *Sojae Semen Praeparatum*; anti-depressant; network pharmacology; molecular docking; mechanism; daidzein; luteolin; quercetin; glycitein

抑郁症是一种常见的情感精神障碍疾病,发病率逐年升高,到 2030 年,抑郁症将会成为全球范围内首要疾病负担,严重危害人类身心健康^[1-3],主要临床表现与中医古籍所记载的“百合病”“颠病”“梅核气”“脏躁”等相似,属于中医的“郁证”范畴^[4],主要病机为肝失疏泄、脾失健运所致的气机郁滞^[5]。目前临床常用基于单胺神经递质及其受体假说的抗抑郁药物如氟西汀、安非他酮等,但长期服用易产生恶心、头晕、嗜药、消化系统紊乱、脏器毒性等不良反应^[6-7]。中药强调整体治疗作用,具有多成分、多靶点、多效应协同作用的特点,在防治抑郁症方面发挥独特优势^[8]。

淡豆豉 *Sojae Semen Praeparatum* (SSP) 为豆科植物大豆 *Glycine max* (L.) Merr. 的干燥成熟种子(黑豆)的发酵加工品,具有解表除烦、宣发郁热的功效,用于烦躁胸闷、虚烦不眠等症^[9],含有大豆异黄酮类、花色苷类、苯丙素类、氨基酸类、脂类、糖类、核苷类、微量元素等成分^[10],其与栀子配伍(如栀子豉汤)用于心中懊恼、虚烦不得眠,治疗抑郁症疗效确切^[11]。现代药理研究表明,淡豆豉具有一定的抗抑郁作用,可能与其所含 γ -氨基丁酸(GABA) 相关^[12-13],对于其他成分的抗抑郁作用及机制尚不明确。因此,本研究通过网络药理学方法结合分子对接技术预测淡豆豉抗抑郁主要活性成分、作用靶点和信号通路,从而阐释淡豆豉抗抑郁的药效物质基础及作用机制,为其应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 淡豆豉活性成分的筛选

通过从 CNKI 数据库中查阅相关文献资料,搜索淡豆豉的化学成分,建立化学成分库。利用 TCMSP 平台搜索每个成分的 CAS 号或 Chemical name,以口服生物利用度(OB)、类药性(DL)作为有效成分的筛选条件;利用 TCMIP 平台搜索每个成分的 Chemical name,以 drug 值作为有效成分的筛选条件,选择同时满足 $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$; drug 值 > 0.47 的化学成分作为候选活性成分。

1.2 淡豆豉活性成分靶点与抑郁症靶点的收集和预测

经过筛选的活性成分通过 ChemDraw Ultra

12.0 软件绘制结构图,并以 MDL SDF V2000 格式保存。分别上传至 PharmMapper 服务器,获得虚拟筛选结果(前 300 个靶点)。利用 UniProt 数据库限定物种为人(Homo sapiens),查询靶点蛋白相对应的基因名。在 DrugBank 数据库、GeneCards 数据库、DisGeNET 数据库中,通过检索“depressive disorder”来获取抑郁症相关的基因靶点,将 3 个数据库基因靶点去重后得到的结果作为疾病靶点。

1.3 淡豆豉抗抑郁的网络构建与分析

利用 Venny 在线分析工具对活性成分靶点和疾病靶点进行对比分析,以获取淡豆豉抗抑郁靶点,利用 Cytoscape 3.7.2 软件构建淡豆豉-活性成分-抑郁症潜在靶点相互作用网络图,筛选出主要的活性成分。

1.4 淡豆豉抗抑郁的靶蛋白相互作用网络(PPI)构建

将淡豆豉抗抑郁作用靶点导入 String 数据库,Organism 设定为 Homo sapiens, highest confidence ≥ 0.9 ,下载靶蛋白相互作用的 tsv 格式数据,导入到 Cytoscape 3.7.2 软件中,选择度值高于平均度值的靶点构建 PPI 网络图,筛选出关键靶点。

1.5 基因本体(GO)分子功能与京都基因与基因组百科全书(KEGG)代谢通路富集分析

通过 DAVID 数据库对淡豆豉抗抑郁的潜在作用靶点进行 GO 分子功能和 KEGG 信号通路分析,GO 分类富集分析包括生物过程(BP)、细胞组分(CC)和分子功能(MF) 3 个模块,并根据基因数排序,分别选取 3 个模块的前 15 条富集结果,导入微生信平台进行可视化分析。运用 KEGG 富集分析明确潜在作用靶点参与的代谢通路,根据通路中所含的基因数进行排序,选取前 15 条通路导入微生信平台进行可视化分析。并将 KEGG 的前 15 条通路的数据,通过 Cytoscape 3.7.2 软件构建潜在靶点与 KEGG 通路网络关系,筛选出关键靶点。

1.6 分子对接

将 1.4 和 1.5 项中筛选出的关键靶点进行重合,最后重合的靶点与 1.3 项中筛选出的活性成分进行分子对接分析。使用 UniProt、PDBJ、PubChem 数据库下载靶点蛋白和有效成分结构图,并通过

Openbabel 2.3.2 软件转换成 pdb 格式, 利用 Autodock Vina1.1.2 软件进行分子对接, 删除原配体、去水、加氢、计算电荷。最后利用 Pymol 2.6.0 软件将结果可视化处理。

2 结果与分析

2.1 淡豆豉活性成分筛选

检索获得淡豆豉中有 310 个化学成分, 其中 $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$; $durg$ 值 > 0.47 共得到 6 个潜在活性成分。另外, 已有研究表明, γ -氨基丁酸^[14]、雌马酚^[15]有抗抑郁作用, 也一并列入活性成分进行探究, 见表 1。

2.2 淡豆豉活性成分对应靶点与抗抑郁靶点收集

将从 PharmMapper 得出的活性成分靶点表格利用 UniProt 数据库限定物种为人 (Homo sapiens), 查询靶点蛋白相对应的基因名, 去重后得到 396 个活性成分靶点基因。通过关键词 “depressive disorder” 在 DrugBank、GeneCards、DisGeNET 数据库中检索, 将 3 个数据库结果去重后得到与抑郁症相关的基因靶点共 11 320 个。运用 Venny 在线分析工具对活性成分靶点和疾病靶点进行对比分析, 得到 334 个可能与淡豆豉抗抑郁作用相关的潜在靶点, 见图 1。

表 1 淡豆豉的活性成分

Table 1 Active ingredients of SSP

编号	序号	名称	OB/%	DL	drug 值
MOL000392	DDC1	刺芒柄花素 (formononetin)	69.67	0.21	0.909
MOL006596	DDC2	大豆昔元 (daidzein)	97.27	0.76	0.820
MOL011578	DDC3	儿茶素 (bilobalide)	84.42	0.36	0.611
MOL000098	DDC4	槲皮素 (quercetin)	46.43	0.28	0.506
MOL008400	DDC5	黄豆黄素 (glycitein)	50.48	0.24	0.885
MOL000006	DDC6	木犀草素 (luteolin)	36.16	0.25	0.598
MOL000388	DDC7	γ -氨基丁酸 (gamma-aminobutyric acid)	24.09	0.01	0.398
/	DDC8	雌马酚 (equol)	/	/	/

“/” 表示未查出此成分的编号和数值

“/” shows number and value of this component are not found

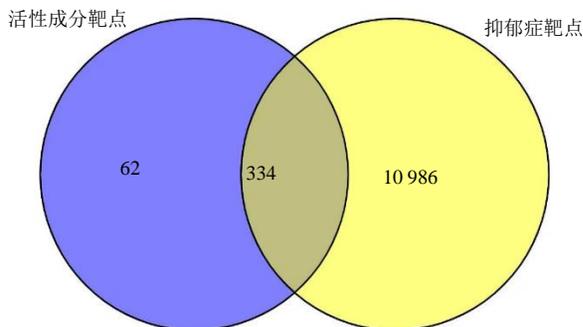


图 1 淡豆豉活性成分靶点-疾病靶点韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of SSP's active ingredient target-disease target

2.3 构建淡豆豉活性成分 - 潜在靶点网络

将活性成分及对应的潜在作用靶点信息导入 Cytoscape 3.7.2 软件构建淡豆豉 - 活性成分 - 潜在作用靶点相互作用网络图 (图 2), 共有 342 个节点和 1 759 条边。运用 Centiscape 插件计算出度值 (degree)、中介中心性 (BC)、紧密中心性 (CC) 的平均值, 分别为 10.286 5、381.350 8、0.001 398,

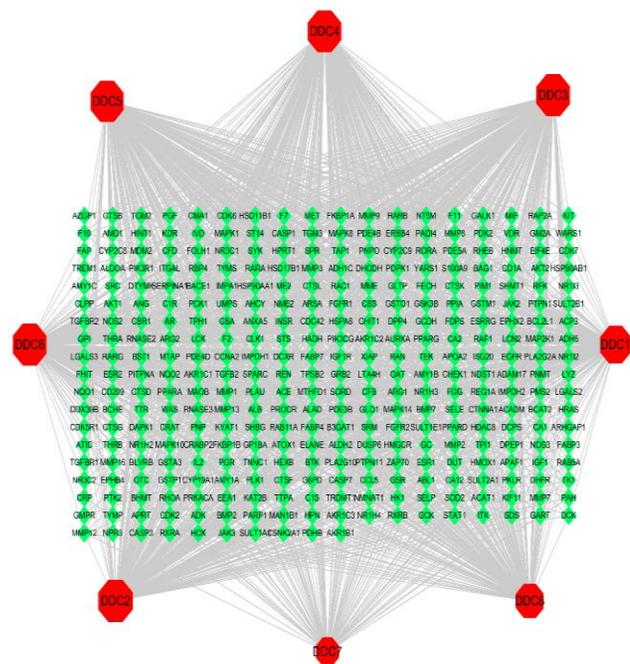


图 2 淡豆豉 - 活性成分 - 潜在作用靶点网络图

Fig. 2 SSP-active ingredient-potential target network

排名前 4 的活性成分分别为大豆苷元 (daidzein)、木犀草素 (luteolin)、槲皮素 (quercetin)、黄豆黄素 (glycitein), 体现出淡豆豉多成分多靶点的作用特点。

2.4 淡豆豉抗抑郁潜在靶点的 PPI

将淡豆豉抗抑郁作用靶点导入 String 数据库, Organism 设定为 Homo sapiens, highest confidence ≥ 0.9 , 进行 PPI 分析 (图 3), 淡豆豉抗抑郁的作用蛋白质相互作用关系图中有 334 个节点, 914 条边, 平均节点度 5.47, 平均局部聚类系数 0.44。利用

Cytoscape 3.7.2 软件, 将 361 个靶点构建 PPI 网络图, 选择高于平均度值 6.875 的靶点 (图 4)。网络共有 87 个节点, 536 条边。运用 CytoNCA 插件计算出 degree 值、BC、CC 的平均值分别是 12.321 8、123.448 3、0.004 939, 排名前 5 的基因分别为 SRC、磷酸肌醇 3-激酶调节亚基 1 (PIK3R1)、丝裂原活蛋白激酶 1 (MAPK1)、丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶 1 (AKT1)、HSP90- α 热休克蛋白 (HSP90AA1)。结果表明这些蛋白在网络中具有重要作用, 对淡豆豉抗抑郁作用机制研究具有重要意义。

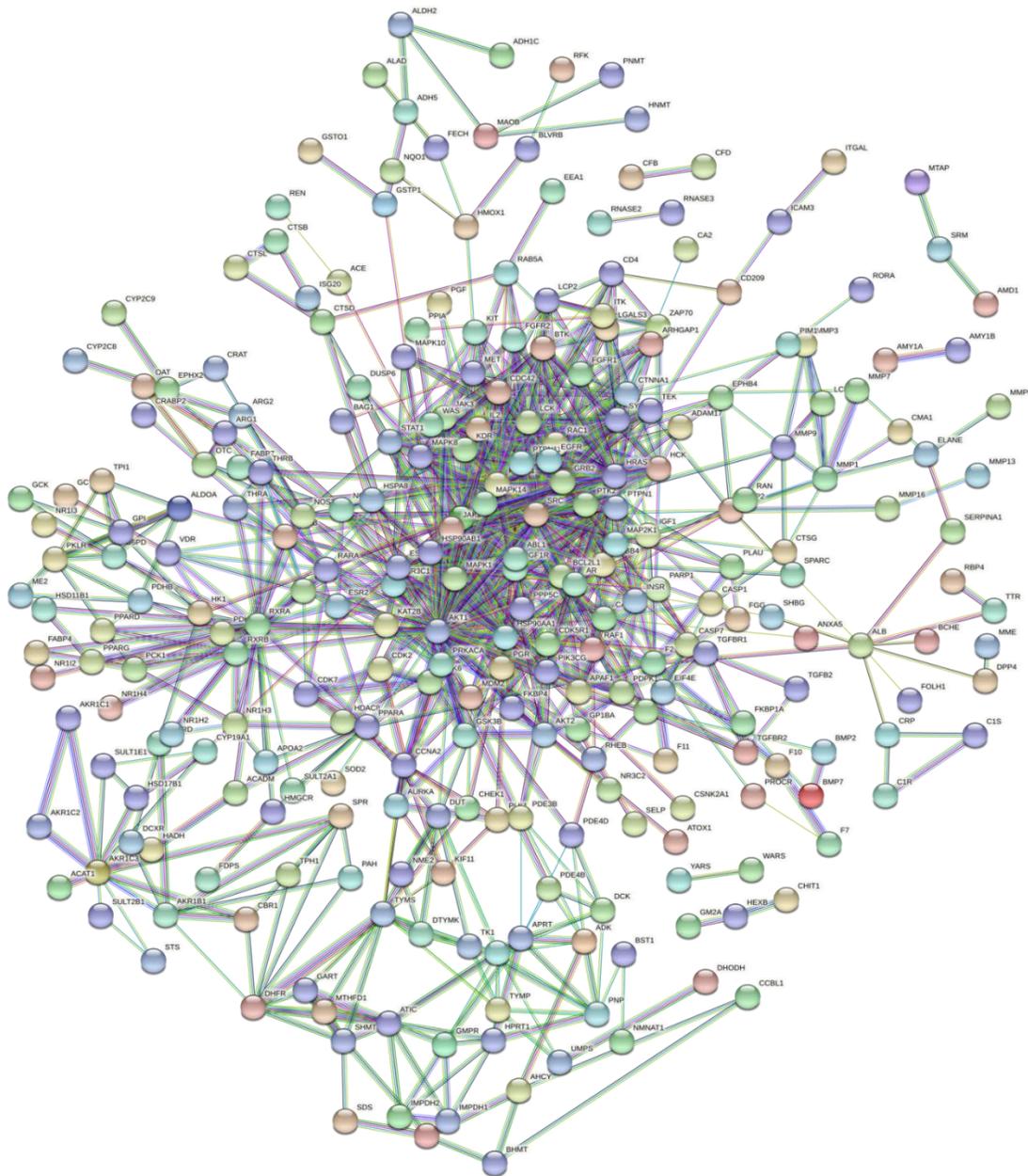


图 3 淡豆豉抗抑郁靶蛋白 PPI 网络图

Fig. 3 PPI network diagram of anti-depression of SSP

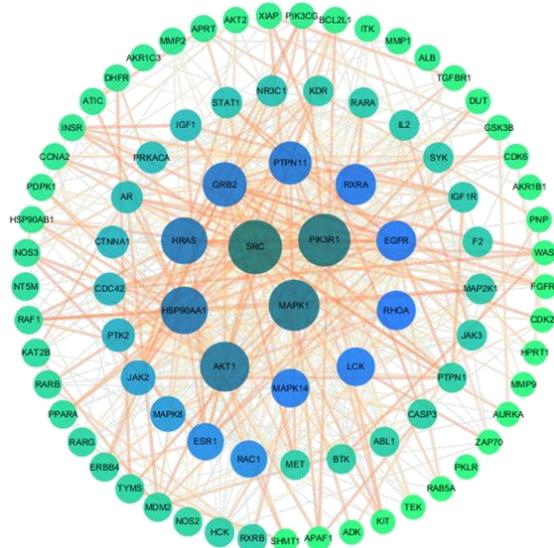


图 4 淡豆豉抗抑郁靶蛋白 PPI 拓扑分析图

Fig. 4 PPI topology analysis network of anti-depression of SSP

2.5 淡豆豉 GO 生物学过程富集分析

将淡豆豉抗抑郁的 361 个潜在作用靶点导入 DAVID 数据库, 得到 GO 富集分析的 BP、CC 和 MF 条目共 986 条。以 $P < 0.01$ 为筛选条件并按照 count 排序得到 502 条结果, 包括 BP 条目 362 条, 主要涉及信号传导、负调控凋亡过程、蛋白质水解等过程;

CC 条目 44 条, 主要涉及调节细胞质、细胞核、胞外区等过程; MF 条目 96 条, 主要涉及蛋白结合、ATP 结合、锌离子结合等过程。按所含基因数排序取前 15 的条目绘制柱形图 (图 5), 柱状长短代表条目富集基因数目的多少, 颜色差异代表靶基因在各条目富集程度的高低。

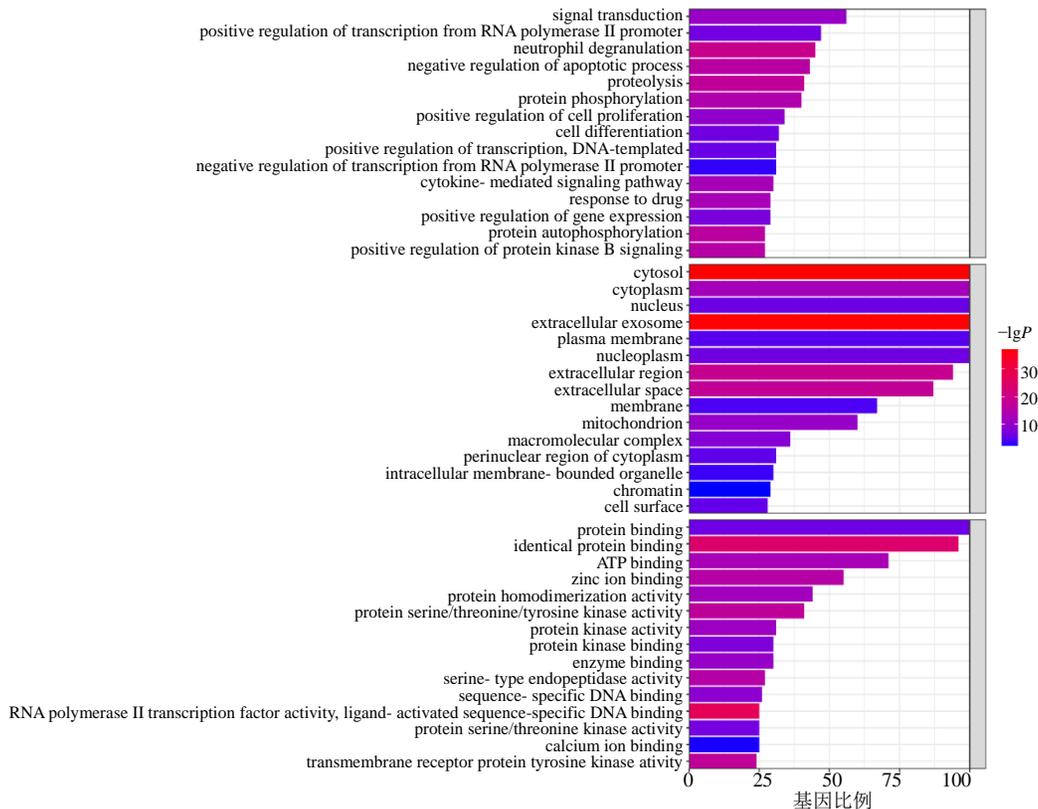


图 5 淡豆豉抗抑郁作用关键靶点 GO 富集分析

Fig. 5 Enrichment analysis of GO biological process of anti-depression of SSP

2.6 淡豆豉 KEGG 代谢通路富集分析

将 361 个潜在作用靶点导入 DAVID 数据库得到 KEGG 代谢通路共 167 条, 根据 $P < 0.01$ 且 $FDR < 0.01$ 排序并筛选出显著信号通路 126 条, 包括脂质和动脉粥样硬化通路、磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K-Akt) 信号通路、小分子量 G 蛋白 (Ras) 信号通路、叉头框蛋白 (FoxO) 信号通路等。表明淡豆豉通过多条信号通路发挥其抗抑郁作用。将前 15 条通路结果绘制成气泡图, 见图 6。

2.7 构建淡豆豉潜在靶点与 KEGG 通路网络

将前 15 条通路与淡豆豉抗抑郁的潜在作用靶点导入 Cytoscape 3.7.2 软件中, 构建潜在作用靶点与关键通路关系网络 (图 7), 其中 degree 值、BC、CC 的平均值分别是 4.812 8、430.785 4、0.001 559, 筛选出与抑郁症最相关的 3 条通路具有共同作用靶点 AKT2、AKT1、PIK3R1、NOS3、HSP90AA1 (表 2)。

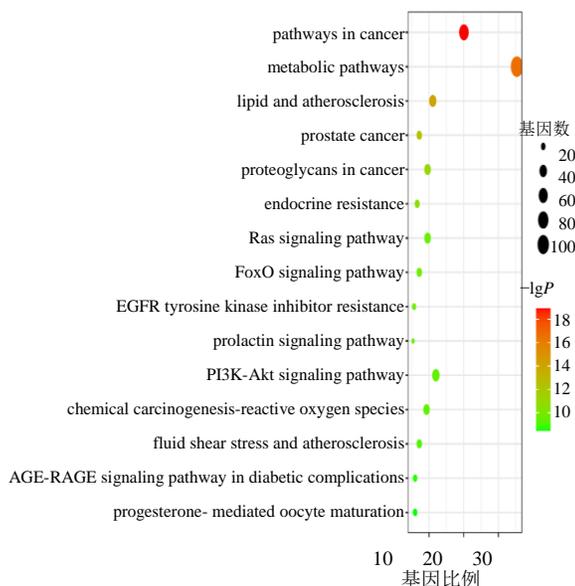


图 6 KEGG 代谢通路富集分析

Fig. 6 Enrichment analysis of KEGG metabolic pathway

表 2 KEGG 关键通路富集

Table 2 KEGG key path enrichment

KEGG 通路	基因数	靶点名称
hsa05417:Lipid and atherosclerosis	37	GSK3B、HSP90AB1、SRC、PIK3R1、CDC42、RXRB、CASP7、MAPK8、RXRA、CASP3、CCL5、AKT2、CASP1、AKT1、MAPK1、RAC1、JAK2、HRAS、HSPA8、HSP90AA1、APAF1、MMP1、NOS3、PDPK1、MMP3、MAPK14、SOD2、SELE、MMP9、RHOA、PTK2、SELP、MAPK10、CYP2C9、CYP2C8、PPARG、BCL2L1
hsa04151:PI3K-Akt signaling pathway	40	GSK3B、HSP90AB1、PIK3R1、EGFR、PIK3CG、IGF1R、RXRA、ERBB4、AKT2、KDR、AKT1、MAPK14、RAC1、JAK2、PCK1、HRAS、JAK3、EIF4E、MAP2K1、HSP90AA1、SYK、NOS3、PDPK1、INSR、IGF1、IL2、PGF、PTK2、CDK6、RHEB、KIT、CDK2、MDM2、GRB2、TEK、RAF1、MET、FGFR2、FGFR1、BCL2L1
hsa05418:Fluid shear stress and atherosclerosis	24	NQO1、HSP90AA1、GSTM1、HSP90AB1、GSTO1、NOS3、SRC、GSTP1、MMP2、PIK3R1、MAPK1、SELE、MMP9、RHOA、PTK2、MAPK10、MAPK8、CTSL、GSTA3、AKT2、KDR、AKT1、HMOX1、RAC1

2.8 分子对接分析

为进一步探索有效活性成分与关键靶点之间的相互作用关系, 将 PPI 中筛选出的关键靶点与 KEGG 通路筛选出的关键靶点对比有 AKT1、PIK3R1、HSP90AA1 3 个靶点重合, 通过活性成分-潜在靶点网络中筛选出的大豆苷元、木犀草素、槲皮素、黄豆黄素 4 个有效活性成分与上述 3 个关键靶点进行分子对接验证, 以关键靶点为受体, 活性成分结构为配体得到 12 组对接结果, 见表 3。结合自由能可

评价受体和配体之间的结合能力, 结合能小于 0 时, 认为配体和受体可以自由结合, 且结合自由能越低, 二者结合能力越强^[16]。如表所示, AKT1 与大豆苷元结合能力较好; PIK3R1 与木犀草素、槲皮素结合能力较好; HSP90AA1 与黄豆黄素较好, 将结合较好的配体受体可视化, 见图 8。

3 讨论

根据网络分析结果筛选出淡豆豉抗抑郁的主要活性成分有大豆苷元、木犀草素、槲皮素、黄豆黄

过程；细胞组分主要涉及调节细胞质、细胞核、胞外区等过程；分子功能主要涉及蛋白结合、三磷酸腺苷（ATP）结合、锌离子结合等过程。KEGG 富集分析包括脂质和动脉粥样硬化通路、PI3K-Akt 信号通路、Ras 信号通路、FoxO 信号通路，每种生物功能与靶点的作用都是个复杂生物学网络系统，同时也说明淡豆豉抗抑郁并非是单一靶点或一种生物功能在起作用^[27]。

通过 PPI 网络与 KEGG 通路的靶点筛选结果表明，与淡豆豉抗抑郁作用关联度最高的是 PIK3R1、AKT1、HSP90AA1 靶点，PI3K-Akt 信号转导通路是脑源性神经营养因子（BDNF）/酪氨酸激酶受体 B（TrkB）的下游信号通路，对细胞增殖、分化、凋亡的调节起关键性作用^[28]。调节细胞的生存、增殖和代谢，并构成细胞在应激过程中促进细胞生长、抑制细胞凋亡、维持细胞重要功能的信号传递链。提供一个重要有利的血管环境，促进血管新生，有利于抑郁症的治疗^[29]。根据结构不同，PI3K 分为 3 类，PIK3R1 是 I 类 PI3K 的调节亚基之一，编码 p85 α 蛋白^[30]。PIK3R1 生长因子调控信号转导通路中连接细胞外信号的一个重要分子，其在细胞生长、增殖、生化、抑制凋亡、糖代谢等方面发挥重要作用^[31]。Akt 为 PI3K 下游的一个重要靶标，其中 Akt1 为最重要的亚型，在抑郁症中发挥着重要的作用^[32]，Yang 等^[33]研究发现 AKT1 多态性似乎与抑郁症患者的抑郁严重程度、焦虑症状、工作和活动以及自杀企图有关。Hu 等^[34]研究首次化学证明了 HSP90AA1 与病毒入侵中 Akt-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）依赖性信号通路之间的联系，HSP90AA1 在病毒感染的早期阶段调节独特的 Akt-mTOR 分子级联途径以激活自噬机制。研究结果显示，中重度抑郁患者肝细胞癌组织中 HSP90AA1 蛋白表达显著高于轻度抑郁和无抑郁患者，可能与 HSP90AA1 的上调相关，HSP90AA1 可能是抑郁症相关肝细胞癌中的重要中枢蛋白，并且可能激活血管内皮生长因子 A/血管内皮生长因子受体 2（VEGF/VEGFR2）-PI3K-Akt 信号通路^[35]。最后，利用分子对接技术将 AKT1、PIK3R1、HSP90AA1 3 个关键靶点与大豆苷元、木犀草素、槲皮素、黄豆黄素 4 个有效活性成分进行对接，发现 Akt1 与大豆苷元结合能力较好；PIK3R1 与木犀草素、槲皮素结合能力较好；HSP90AA1 与黄豆黄素较好。

综上所述，本研究初步探讨了淡豆豉抗抑郁的分子网络靶标，发现其可能是通过 AKT1、PIK3R1、HSP90AA1 关键靶点，作用于脂质和动脉粥样硬化通路、PI3K-Akt 信号通路、Ras 信号通路、FoxO 信号通路等关键通路实现的。淡豆豉抗抑郁作用具有多成分-多靶点-多通路协同作用的特点，但本实验的不足之处在于方法的局限性，数据库差异较大，整合困难，对于不同作用靶点及信号通路还需进一步通过大量实验进行验证，为后续深入研究淡豆豉抗抑郁作用机制提供依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李凌江, 马辛. 中国抑郁障碍防治指南 [M]. 第 2 版. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2015: 56-67.
- [2] Wang Q, Jie W, Liu J H, et al. An astroglial basis of major depressive disorder? An overview [J]. *Glia*, 2017, 65(8): 1227-1250.
- [3] World Health Organization. Depression and other common mental disorders: Global health estimates [R]. World Health Organization, 2017.
- [4] 张克艺, 赵杰. 赵杰辨治抑郁症案举隅 [J]. 中国民间疗法, 2021, 29(6): 99-101.
- [5] 肖苗, 吕映福. 浅谈抑郁症与中医“郁证”的关系 [J]. 医学食疗与健康, 2020, 18(20): 37.
- [6] 王娟. 郁证和抑郁症中西医治疗进展综述 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(27): 182.
- [7] 姜默琳, 尤圣杰, 张捷. 近 5 年中复方抗抑郁机制研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(10): 4571-4574.
- [8] 周荣仙, 熊磊, 王纳. 中药抗抑郁机制研究进展 [J]. 云南中医学院学报, 2019, 42(1): 98-102.
- [9] 李春玲, 贺婧, 王立元, 等. 淡豆豉炮制中黄曲霉毒素产毒株的筛选鉴定和产毒能力测定 [J]. 中草药, 2022, 53(5): 1411-1417.
- [10] 林王敏, 翁倩倩, 邓爱平, 等. 基于文献的淡豆豉发酵过程成分转化分析 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(9): 2119-2132.
- [11] 陈雪枫. 栀子豉汤抗抑郁药效物质的药代动力学研究 [D]. 广州: 广东药科大学, 2020.
- [12] 陈青峰, 贺婧, 谢小梅, 等. 淡豆豉炮制中 γ -氨基丁酸含量测定及其抗抑郁作用研究 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(4): 688-694.
- [13] 陈青峰. 淡豆豉除烦功效及其 GABA 形成机理的初步研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2019.
- [14] 熊京京, 任佳秀, 周姝含, 等. 淡豆豉炮制过程中产 γ -氨基丁酸微生物的筛选和鉴定 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(11): 2266-2273.

- [15] 吴虹辰. S-equol 阻止血管平滑肌表型转化的作用及机制的初步研究 [D]. 重庆: 中国人民解放军陆军军医大学, 2020.
- [16] 朱项君, 李柠, 吕丹, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨黄芪干预腹膜纤维化的机制 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37(4): 700-707.
- [17] 李宁新, 卢志标, 马潇, 等. 淡豆豉关键质量指标的确定及标准修订 [J]. 中国现代中药, 2020, 22(7): 1000-1005.
- [18] 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]. 重庆: 中国人民解放军海军军医大学, 2020.
- [19] 孙进平, 钱坤. 大豆苷元对慢性应激抑郁大鼠行为学及海马部脑源性神经生长因子表达的影响 [J]. 医药导报, 2011, 30(4): 446-449.
- [20] 王继双, 何焱, 张文静, 等. 木犀草素的药理作用研究进展 [J]. 生命科学, 2013, 25(6): 560-565.
- [21] 伊金月, 张智博, 姚远, 等. 木犀草素对 $A\beta_{25-35}$ 损伤 PC12 细胞氧化应激及 Tau 蛋白磷酸化的影响 [J]. 现代中药研究与实践, 2021, 35(2): 22-25.
- [22] Arredondo F, Echeverry C, Abin-Carriquiry J A, et al. After cellular internalization, quercetin causes Nrf2 nuclear translocation, increases glutathione levels, and prevents neuronal death against an oxidative insult [J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 49(5): 738-747.
- [23] 王丹. microRNAs 介导槲皮素与儿茶素协同抗氧化应激作用的分子机制 [D]. 泰安: 山东农业大学, 2020.
- [24] Pisonero-Vaquero S, Martínez-Ferreras Á, García-Mediavilla M V, et al. Quercetin ameliorates dysregulation of lipid metabolism genes via the PI3K/AKT pathway in a diet-induced mouse model of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2015, 59(5): 879-893.
- [25] Chaiyasut C, Kumar T, Tipduangta P, et al. Isoflavone content and antioxidant activity of Thai fermented soybean and its capsule formulation [J]. *Afr J Biotechnol*, 2010, 9(26): 4120-4126.
- [26] 冯艳钰. 黄豆黄素诱导人胃癌 AGS 细胞凋亡机制的研究 [D]. 大庆: 黑龙江八一农垦大学, 2020.
- [27] 王风云, 王卓, 王晓玉, 等. 基于网络药理学及分子对接的败酱草治疗炎症性肠病机制研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22(12): 4239-4253.
- [28] 易志凯, 杨杰, 李娜. 氟西汀对抑郁大鼠海马血管新生因子表达的影响 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2018, 27(3): 235-240.
- [29] Alva J A, Lee G E, Escobar E E, et al. Phosphatase and tensin homolog regulates the pluripotent state and lineage fate choice in human embryonic stem cells [J]. *Stem Cells*, 2011, 29(12): 1952-1962.
- [30] 杨佩芳, 丁小星, 于骏, 等. PIK3R1 基因及其编码蛋白在宫颈鳞癌中的表达及临床意义 [J]. 江苏大学学报: 医学版, 2018, 28(5): 423-426.
- [31] 孙黎, 袁响林, 王桂华, 等. 磷脂酰肌醇-3-激酶调节亚基 N 末端 24 个氨基酸对肝癌细胞增殖的抑制 [J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2009, 38(4): 430-432.
- [32] 吴丹, 高耀, 向欢, 等. 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.
- [33] Yang C X, Sun N, Ren Y, et al. Association between *AKT1* gene polymorphisms and depressive symptoms in the Chinese Han population with major depressive disorder [J]. *Neural Regen Res*, 2012, 7(3): 235-239.
- [34] Hu B L, Zhang Y N, Jia L, et al. Binding of the pathogen receptor HSP90AA1 to avibirnavirus VP2 induces autophagy by inactivating the AKT-MTOR pathway [J]. *Autophagy*, 2015, 11(3): 503-515.
- [35] Xiang X, You X M, Li L Q. Expression of HSP90AA1/HSPA8 in hepatocellular carcinoma patients with depression [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 3013-3023.

[责任编辑 金玉洁]