

基于分子网络研究四逆散抗抑郁症作用的潜在生物学机制

徐甜¹, 樊姝宁¹, 邓楠¹, 马重阳¹, 程发峰¹, 王雪茜¹, 魏玮², 王庆国^{1*}

1. 北京中医药大学 中医学学院, 北京 100102

2. 中国中医科学院望京医院 脾胃病科, 北京 100102

摘要: **目的** 基于分子网络研究四逆散治疗抑郁症的潜在生物学机制。**方法** 借助于中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP)数据库筛选四逆散的活性成分, 筛选条件为口服利用率、药物相似性和血脑屏障透过率, 并挖掘四逆散活性成分靶点和抑郁症的治疗靶点。利用韦恩图找到活性成分靶点和疾病靶点的交集靶点, 对应相应成分定义为四逆散抗抑郁的有效成分。利用String在线数据库进行交集靶点蛋白质-蛋白质相互作用网络的预测, 并利用DAVID数据库进行交集靶点KEGG信号通路的富集分析。最后使用Cytoscape 3.6软件进行活性成分-靶点网络及有效成分-靶点-信号通路的构建和拓扑分析。**结果** 筛选出了四逆散107个有效成分和28个重要的抗抑郁症靶点。四逆散抗抑郁症的重要靶点显著富集于神经活性配体-受体相互作用、5-羟色胺能突触、多巴胺能突触、逆行内源性大麻素信号传导、钙信号通路等10个信号通路中。**结论** 本研究从分子网络的角度初步揭示了四逆散治疗抑郁症的潜在作用机制, 其主要的生物学机制可能与以神经活性配体-受体相互作用为中心的信号通路有关。

关键词: 四逆散; 抑郁症; 分子网络; 网络药理学; 信号通路

中图分类号: R966 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2019) 09-1723-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.09.004

Underlying biological mechanism of anti-depression effect of Sini Powder based on molecular network

XU Tian¹, FAN Shuning¹, DENG Nan¹, MA Chongyang¹, CHENG Fafeng¹, WANG Xueqian¹, WEI Wei², WANG Qingguo¹

1. College of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China

2. Department of Spleen and Stomach Disease, Wangjing Hospital, Chinese Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100102, China

Abstract: **Objective** Based on molecular network, the underlying biological mechanism of Sini Powder in the treatment of depression was studied. **Methods** Using TCMSP database to screen the active components of Sini Powder, the screening conditions were oral utilization, drug similarity and blood-brain barrier permeability, and the therapeutic targets of Sini Powder and depression were found. The intersections of active component targets and disease targets were found by using Venn diagram, and the corresponding components were defined as effective components of tetrastrigmatic anti-depression. A string online database was used to predict the intersecting target protein-protein interaction network, and a DAVID database was used to conduct the enrichment analysis of the KEGG signal pathway of the intersecting target. Finally, Cytoscape 3.6 was used to construct the active component-target network and active component-target-signal pathway. **Results** We screened out 107 active ingredients and 28 important anti-depression targets. Antidepressant when one of the important targets significantly enriched in Neuroactive ligand-receptor interaction and Serotonergic synapse, Dopaminergic synapse, Retrograde endocannabinoid signaling, Calcium signaling pathway, etc. 10 in the signal path. **Conclusion** This study preliminarily revealed the potential mechanism of the therapeutic effect of Sini Powder on depression from the perspective of molecular network, and its main biological mechanism may be related to the signaling pathway centered on the Neuroactive ligand-receptor interaction.

Key words: Sini Powder; depression; molecular networks; network pharmacology; signaling pathways

收稿日期: 2019-02-03

基金项目: 国家自然科学基金重点项目(81430102)

*通信作者: 王庆国, 博士, 教授。研究方向为经方配伍规律及作用机制研究。E-mail: wangqg8558@sina.com

抑郁症是一种常见的且严重危害人类身心健康的情绪障碍性疾病,主要表现为持续而显著的心情低落、思维及认知功能减退、活动能力降低^[1]。相关数据显示,到2020年抑郁症可能成为仅次于心脏病的影响人类健康的第二大疾病^[2]。随着生活节奏的加快、社会竞争的加剧,我国抑郁症发病率呈现逐年上升趋势,给家庭和社会带来严重负担。抑郁症属于中医“郁证”范畴,早在《素问·六元正纪大论》中就有关于五气之郁的记载,明代虞抟首提“郁证”病名。郁证的基本病机为情志所伤、肝气郁结,因此疏肝解郁之法成为中医治疗抑郁症的常法。

出自于《伤寒论》的四逆散,由柴胡、白芍、枳实、炙甘草组成,虽为少阴阳郁厥逆而设,但临床用于治疗抑郁症相关疾病获得肯定的疗效^[3-4]。现代药理学研究证实,四逆散能调节神经递质、保护神经元调节免疫细胞等达到抗抑郁作用^[5]。考虑到中药复方具有多靶点、多组分的特点^[6],传统药理学研究无法从整体性的角度揭示四逆散调控整个分子网络的潜在生物学机制。因此本研究借助网络药理学方法,通过筛选四逆散的有效成分,分析其调控抑郁症相关分子网络、重要靶点和信号通路,明确其抗抑郁的潜在生物学,为深入研究四逆散的基础和临床研究提供参考。

1 材料与方法

1.1 四逆散活性成分的挖掘与筛选

中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP)通过整合药物代谢动力学、药物化学、药物靶点和疾病网络实现了从系统层面发现中药活性成分,从而为阐明中药作用机制,实现老方优化和新复方配伍提供了可能^[7]。本研究通过设置口服生物利用度(OB)≥30%、药物相似性(DL)≥0.18、血脑屏障透过率(BBB)≥-0.3共3个筛选条件,分别以“柴胡”“白芍”“枳实”“炙甘草”为关键检索词,获得四逆散方中4味药物的有效活性成分。

1.2 四逆散活性成分作用靶点的预测

利用TCMSP数据库获取四逆散中筛选出的每个活性成分对应的潜在靶点信息,并利用UniProt(<http://www.uniprot.org>)数据库中的UniProtKB搜索功能对不同来源的靶点进行检索,设置背景为Homo sapiens,得到所有靶点的official gene symbol,下一步用于后续网络药理学分析。

1.3 抑郁症靶点的挖掘

利用以下5个数据库获得抑郁症这一疾病靶点的有效信息:(1)GAD数据库([http://geneticassociationdb.](http://geneticassociationdb.nih.gov/)

<http://geneticassociationdb.nih.gov/>);(2)TTD数据库(<http://database.idrb.cqu.edu.cn/TTD/>);(3)OMIM数据库(<http://www.omim.org/>);(4)KEGG数据库(<https://www.kegg.jp/>);(5)PhamGKB数据库(<https://www.pharmgkb.org/>)。

1.4 核心靶点筛选

利用Venny 2.1(<http://bioinfo.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>)在线工具绘制四逆散有效活性成分靶点和抑郁症靶点的韦恩图,进而得到交集靶点。

1.5 蛋白质相互作用关系分析

将筛选得到的四逆散抗抑郁症的交集靶点蛋白以gene symbol形式上传到String数据库(<https://string-db.org/>),限定研究物种为人类,进行蛋白与蛋白相互作用分析,得到蛋白质相互作用网络图。

1.6 KEGG信号通路富集分析

利用DAVID 6.8数据库(The Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery, <https://david.ncifcrf.gov/>)对交集靶点蛋白进行KEGG信号通路富集分析。在DAVID的基因列表中粘贴目标基因,并标示为“official gene symbol”,物种和背景均选择“Homo sapiens”,通过后续分析得到最终的结果。

1.7 网络的构建及拓扑分析

利用Cytoscape 3.6软件构建活性成分-靶点相互作用网络和抗抑郁有效成分-交集靶点-信号通路相互作用网络。在构建网络中以节点表示成分或靶点或信号通路,以边表示它们之间的有效关系,利用Cytoscape软件中Network Analyzer计算节点度(Degree)等拓扑参数评价药效成分和靶点重要性。

2 结果

2.1 四逆散的活性成分

口服给药是中药方剂最常见的给药形式,而评价药物分子的血脑屏障透过能力是探究四逆散治疗抑郁症中活性成分的基础。设置了OB≥30%,DL≥0.18,BBB≥-0.3的筛选标准,获得了四逆散的121个活性成分,其中柴胡10个、白芍4个、枳实13个、炙甘草94个。

2.2 四逆散活性成分靶点预测及抑郁症靶点挖掘

预测了四逆散有效活性成分的靶点,共得到103个,并通过挖掘GAD、TTD、OMIM、KEGG和PhamGKB等5个在线数据库得到了233个抑郁症相关靶点。将上述2个数据集取交集得到的28个交集靶点(表1),主要包括 α -2A肾上腺素能受体、 α -2C肾上腺素能受体、 β -1肾上腺素能受体、 β -2肾上腺素能受体、毒蕈碱乙酰胆碱受体M2等。

表1 四逆散治疗抑郁症相关靶点

Table 1 Targets of Sini Powder in treatment of depression

基因代号	基因名
ADRA2A	α-2A 肾上腺素能受体
ADRA2C	α-2C 肾上腺素能受体
ADRB1	β-1 肾上腺素能受体
ADRB2	β-2 肾上腺素能受体
CHRM2	毒蕈碱乙酰胆碱受体M2
CHRNA2	神经元乙酰胆碱受体亚基α-2
GABRA1	γ-氨基丁酸受体亚基α-1
GABRA5	γ-氨基丁酸受体亚基α-5
GRIA2	谷氨酸受体2
GSK3B	糖原合成酶激酶-3β
HTR2A	5-羟色胺受体2A
HTR3A	5-羟色胺受体3A
KCNH2	钾电压门控通道亚家族H成员2
LTA4H	白三烯A-4水解酶
MAOA	胺氧化酶[含黄素]A
MAOB	胺氧化酶[含黄素]B
MAPK14	丝裂原活化蛋白激酶14
NR1I2	核受体亚家族1组I成员2
NR3C1	糖皮质激素受体
NR3C2	盐皮质激素受体
OPRM1	Mu型阿片受体
PLA2G4A	细胞溶质磷脂酶A2
PON1	血清对氧磷酶/芳酯酶1
PPARG	过氧化物酶体增殖物激活受体γ
PTGS2	前列腺素G/H合成酶2
SLC6A2	钠依赖性去甲肾上腺素转运蛋白
SLC6A3	钠依赖性多巴胺转运蛋白
SLC6A4	钠依赖性5-羟色胺转运蛋白

2.3 活性成分-靶点相互作用网络构建与分析

利用 Cytoscape 3.6 软件构建活性成分-靶点相互作用网络,得到了一个包含 216 个点和 2 320 条边的网络(图1)。其中, Degree 值排名靠前的 5 个靶点是 ESR1、PTGS2、AR、NOS2、PRSS1, 他们的 Degree 值分别是 94、93、89、83、82。

2.4 蛋白质相互作用关系分析

将四逆散与抗抑郁相关的 28 个交集靶点输入 String 数据库进行分析,去除没有注释的靶点蛋白,得到蛋白质相互作用关系网络图。结果显示,该蛋白质相互作用网络包含 21 个点, 31 个边, 平均 degree 值为 2.95(图2)。

2.5 KEGG 信号通路富集分析

使用 DAVID 数据库对四逆散交集靶点蛋白进

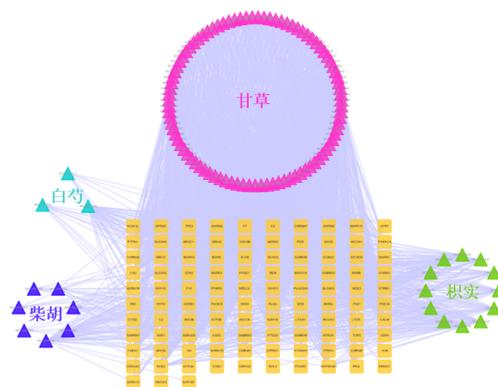


图1 四逆散活性成分-靶点相互作用网络图

Fig. 1 Interaction network diagram of active ingredient-target in Sini Powder

行 KEGG 信号通路富集分析,利用 cytoscape 软件进行四逆散活性成分-靶点-信号通路网络图的构建(图3)。得到了 107 个四逆散抗抑郁症有效成分及 10 个重要生物信号通路,包括神经活性配体-受体相互作用(neuroactive ligand-receptor interaction)、5-羟色胺能突触(serotonergic synapse)、多巴胺能突触(Dopaminergic synapse)、逆行内源性大麻素信号传导(retrograde endocannabinoid signaling)、钙信号通路(calcium signaling pathway)等(表2)。其中有效成分 Degree 值排名前 10 的成分是: beta-sitosterol、stigmaterol、7-methoxy-2-methyl isoflavone、DBP、medicarpin, formononetin、vestitol、pinocembrin、glypallichalcone、karenzu dk2、inermine(表3)。

3 讨论

四逆散出自《伤寒论》,为疏肝解郁、调理气机的祖方,常用于肝郁气滞诸证的治疗。方中柴胡主入肝胆,其性轻清升散,既能疏肝解郁,又可升清阳以使郁热外透,故为君药;白芍敛阴泻热,补血养肝,为臣药。君臣相配,散敛互用,体用兼顾,气血兼调;枳实苦辛性凉,行气降逆,开郁散结,合柴胡以调和肝脾,升降气机;炙甘草缓急和中,又能调和诸药为使。本方用于抑郁症等情志障碍类疾病具有肯定的临床疗效,为了进一步阐明其作用机制,借助了 TCMSP,通过设置 OB≥30%, DL≥0.18, BBB ≥-0.3 的筛选标准,获得了四逆散的 121 个活性成分。进一步通过靶点注释及活性成分-靶点网络、有效成分-靶点-信号通路网络构建,分析了成分、靶点和信号通路之间的相互作用关系,并筛选出了重要有效成分、重要靶点及信号通路,这为四逆散多成分、多靶点、多通路的治疗抑郁症的生物学机制新的方向。

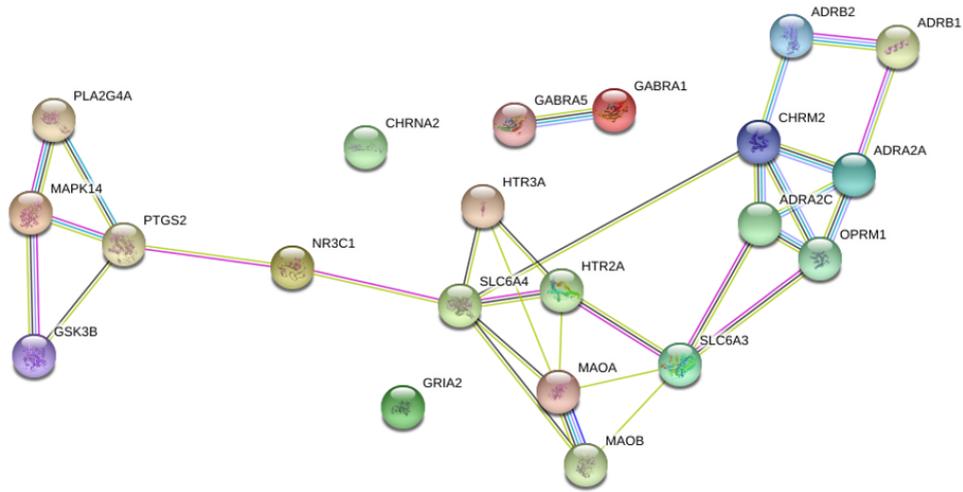


图2 四逆散药效靶点蛋白质相互作用网络图

Fig. 2 Interaction network of proteins at pharmacodynamic targets of Sini Powder

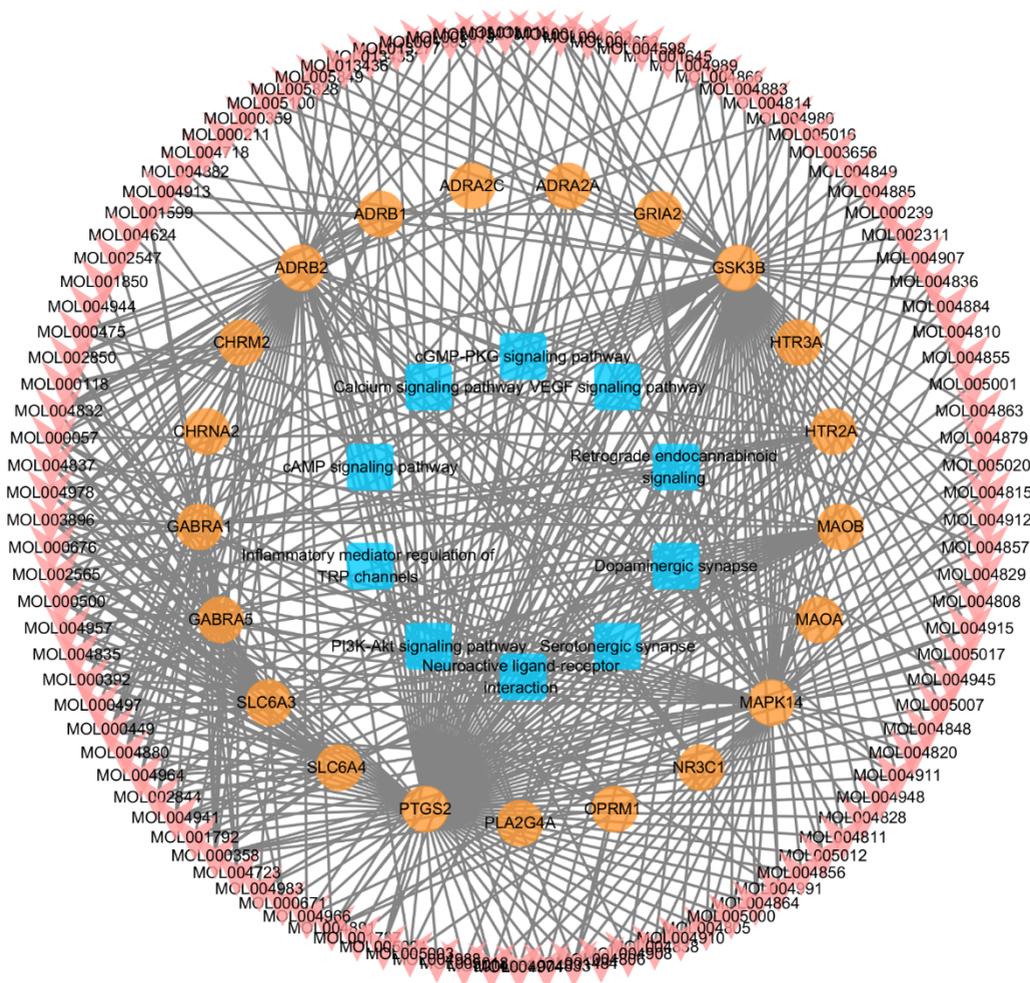


图3 四逆散药效靶点富集分析图

Fig. 3 Enrichment analysis chart of pharmacodynamic target of Sini Powder

表2 四逆散成分-靶点-信号通路网络中信号通路 Degree 值

Table 2 Degree values of signaling pathways in Sini Powder components-targets-signaling pathway network

ID	信号通路	Degree
map04080	Neuroactive ligand-receptor interaction	10
map04726	Serotonergic synapse	7
map04728	Dopaminergic synapse	6
map04723	Retrograde endocannabinoid signaling	5
map04020	Calcium signaling pathway	4
map04024	cAMP signaling pathway	4
map04022	cGMP-PKG signaling pathway	4
map04750	Inflammatory mediator regulation of TRP channels	3
map04370	VEGF signaling pathway	3
map04151	PI3K-Akt signaling pathway	1

表3 四逆散成分-靶点-信号通路网络中 Degree 值排名 TOP10 的成分

Table 3 Components of degree ranking TOP10 in Sini Powder components-targets-signaling pathway network

ID	成分	Degree
MOL000358	beta-sitosterol	12
MOL000449	Stigmasterol	11
MOL003896	7-Methoxy-2-methyl isoflavone	10
MOL000676	DBP	9
MOL002565	Medicarpin	9
MOL000392	formononetin	7
MOL000500	Vestitol	7
MOL002844	Pinocembrin	7
MOL004835	Glypallichalcone	7
MOL004837	Karenzu DK2	7
MOL004941	Inermine	6

借助于 TCMSp 数据库挖掘了四逆散的有效靶点 103 个,借助 GAD、TTD、OMIM、KEGG 和 PhamGKB 数据库得到抑郁症的有效靶点 233 个,通过取交集,得到两个的共同靶点 28 个。这些抗抑郁靶点对应的药效成分组属于柴胡的有 7 个,枳实的有 12 个,甘草的有 87 个,白芍的有 1 个。而所得的抗抑郁靶点中,柴胡的靶点有 18 个,枳实的靶点有 11 个,甘草的靶点有 25 个,白芍的靶点有 17 个。本研究发现,甘草抗抑郁的药效成分和对应靶点最多,说明甘草在四逆散全方中的重要作用。此外,虽然白芍的药效成分仅有一个,其对应的抗抑郁靶点却有 17 个,表明该药物的抗抑郁作用不容忽视。通过 PPI 网络的构建,发现一些蛋白位于网络的重要节点处,如 ADRA2C、5-HTR2A 等。去甲肾上腺素(NA)是调节行为状态和认知的关键神经调节因

子,它在下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴的调节和应激反应中起关键作用,相关研究证实 HPA 轴失调参与到抑郁症的发病机制中^[8],作为 HPA 轴中重要成员的 α_2 -肾上腺素能受体在大脑内的表达上调,与抑郁症患者自杀倾向增加密切相关^[9]。激活 β -肾上腺素能改变海马神经元突触,能参与到学习和记忆的过程中^[10],有学者借助学习无助(LH)模型和慢性应激(CMS)模型发现海马 β_1 和 β_2 肾上腺素受体 mRNA 表达上升与抑郁症的发生关系密切^[11]。5-羟色胺存在于外周神经系统和中枢神经系统中,能够调节下丘脑、皮质以及边缘系统,而这些大脑功能区域都与情绪障碍存在一定关系。研究表明 5-羟色胺的信号传导通路和抑郁症的发生关系密切,这与其促进血小板聚集和动脉血管收缩有关^[12]。5-羟色胺 2A 基因位于第 13 号染色体 q14~q21 区域,包含 20 kbp,主要含有 3 个外显子和 2 个内含子,研究证实 5-HTR2A 基因多态性与情感障碍存在密切联系^[13]。动物实验研究发现,拮抗 5-HT2A 受体可以发挥抗抑郁作用^[14]。5-羟色胺 3A 是 5-羟色胺家族中唯一的配体门控阳离子通道,参与记忆和海马突触可塑性的增强^[15]。5-羟色胺 3A 基因的缺失的小鼠能够减轻海马 CA1 突触中低频刺激(LFS)诱导的 N-甲基天冬氨酸(NMDAR)受体依赖的长期抑郁(LTD)^[16]。作为四逆散重要组成的白芍,其提取物能够下调抑郁模型大鼠 5-羟色胺 3A 来发挥抗抑郁作用^[17]。

利用 DAVID 数据库对四逆散靶点蛋白进行 KEGG 信号通路富集分析,得到了 10 个重要生物信号通路,其中多巴胺能突触这条信号通路引起了笔者的重视。多巴胺是人体内一种儿茶酚胺类神经递质,主要分布在脑干的脑桥、延髓以及前脑(包括

海马、杏仁核、壳核和尾状核),在周围神经系统和中枢神经系统中都起着至关重要的作用,与认知、情绪等关系密切^[18]。作为抑郁症的特征性症状之一的快感缺失与奖赏系统功能失调有关,尤其是多巴胺(DA)系统下调^[19]。初始应激诱导的多巴胺神经元紧张群通过增加下边缘前额皮质-扁桃体-腹侧苍白球回路的活性,激活了受刺激海马-腹侧纹状体-腹侧苍白球回路,对内侧腹侧被盖区进行补偿性、长时间的下调。当应激源被抽离后,内侧腹侧被盖区的下调依旧持续从而导致快感缺乏和抑郁^[20]。与健康人相比,快感缺失人群的PET显像研究显示多巴胺转运蛋白(DAT)结合显著降低^[21],DAT参与多巴胺的运输,包括进入或离开神经元,以控制它在突触中的水平,研究表明多巴胺转运受体可以影响多巴胺的再摄取,参与到情绪障碍类疾病的生理病理学过程中^[22]。同时在抑郁症动物模型也显示多巴胺系统功能改变,例如在习惯性无助模型^[23]和慢性温和应激(CMS)模型^[24]中改变多巴胺受体在边缘结构中的表达则多巴胺会减少释放到突触中。细胞因子假说是抑郁症的发病机制假说之一,相关研究也表明炎症细胞因子影响基底神经节和多巴胺,与炎症相关的腹侧纹状体对快感的反应减少,脑脊液中多巴胺和多巴胺代谢物减少,纹状体多巴胺可用性降低,从而介导与动机和运动活动有关的抑郁症状^[25]。实验研究也证实四逆散可以通过阻断炎症因子诱导吲哚胺2,3-氧合酶(IDO)的激活途径,使IDO活性降低和含量减少来起到抗抑郁的疗效^[26]。总之,多巴胺能突出信号通路在抑郁症的发病机制中起到重要的作用,这也初步反应了利用分子网络挖掘的四逆散抗抑郁靶点和信号通路具有一定的可靠性。

综上所述,四逆散抗抑郁症具有多靶点、多途径、多通路的特点,其主要生物学机制可能与神经活性配体-受体相互作用、5-羟色胺能突触、多巴胺能突触、逆行内源性大麻素信号传导、钙信号通路等信号通路有关。本研究基于分子网络,初步阐述了四逆散抗抑郁的潜在靶点和信号通路,为进一步深入研究四逆散抗抑郁的潜在生物学奠定了基础。

参考文献

- [1] Do L L T N. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) [M]// Encyclopedia of Child Behavior and Development. Springer US, 2011.
- [2] 任伟光,黄世敬,吴玉林,等. 中药基于调节神经递质的抗抑郁作用机制研究进展 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2017, 19(11): 1861-1867.
- [3] 范涛. 四逆散加味治疗缺血性中风后抑郁症临床研究 [J]. 实用中医药杂志, 2014, 30(10): 900-901.
- [4] 龚炳,李飞泽. 四逆散加味治疗慢性心力衰竭合并抑郁症临床观察 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2017, 27(8): 667-668.
- [5] 李君玲,夏恺,王田,等. 四逆散治疗抑郁症研究进展. 环球中医药, 2017, 10(1): 110-113.
- [6] 刘艾林,杜冠华. 网络药理学: 药物发现的新思想 [J]. 药学学报, 2010, 45(12): 1472-1477.
- [7] 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.
- [8] Horrillo I, Ortega J E, Diez-Alarcia R, et al. Effect of subchronic corticosterone administration on α 2-adrenoceptor functionality in rat brain: an *in vivo* and *in vitro* study [J]. Psychopharmacology, 2016, 233(23/24): 3861-3867.
- [9] Martín-Guerrero I, Callado L F, Saitua K, et al. The N251K functional polymorphism in the α 2A-adrenoceptor gene is not associated with depression: a study in suicide completers [J]. Psychopharmacology, 2006, 184(1): 82-86.
- [10] Hagen H, Hansen N, Manahan-Vaughan D. B-adrenergic control of hippocampal function: subserving the choreography of synaptic information storage and memory [J]. Cereb Cortex, 2016, 26(4): 1349-1364.
- [11] 陈登榜,刘延友,杨波,等. 海马 β_1 和 β_2 肾上腺素受体与抑郁症的关系 [J]. 四川生理科学杂志, 2006, 28(2): 50-51.
- [12] 吕薇,白洁. 抑郁症中免疫系统与五羟色胺系统的相互作用 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(7): 1757-1759.
- [13] Taylor L, Faraone S V, Tsuang M T. Family, twin, and adoption studies of bipolar disease [J]. Curr Psych Rep, 2002, 4(2): 130-133.
- [14] 谢忠礼,李杰. 加味四逆散对慢性应激大鼠海马区5羟色胺2A受体(5-HT_{2A})及其mRNA表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(16): 150-151.
- [15] Reznic J, Staubli U. Effects of 5-HT₃ receptor antagonism on hippocampal cellular activity in the freely moving rat [J]. J Neurophysiol, 1997, 77(1): 517-521.
- [16] Yu Y, Cao D Q, Xu H Y, et al. 5-HT_{3A} receptors are required in long-term depression and AMPA receptor internalization [J]. Neuroscience, 2014, 278: 105-112.
- [17] 马海娟,李芳,宋春红,等. 白芍提取物对大鼠海马原代培养神经元5-羟色胺3受体介导离子通道的影响 [J]. 中草药, 2017, 48(6): 1167-1171.

- [18] Yang Y, Zhang K Y, Zhong J, et al. Stably maintained microtubules protect dopamine neurons and alleviate depression-like behavior after intracerebral hemorrhage [J]. *Sci Rep*, 2018(8): 12647.
- [19] Dell'Osso B, Ketter T A, Cremaschi L, et al. Assessing the roles of stimulants/stimulant-like drugs and dopamine-agonists in the treatment of bipolar depression [J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2013, 15(8): 378.
- [20] Grace A A. Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2016, 17(8): 524-532.
- [21] Sarchiapone M, Carli V, Camardese G, et al. Dopamine transporter binding in depressed patients with anhedonia [J]. *Psychiatry Res: Neuroimaging*, 2006, 147(2/3): 243-248.
- [22] Bahi A, Dreyer J. Dopamine transporter (DAT) knockdown in the nucleus accumbens improves anxiety- and depression-related behaviors in adult mice [J]. *Behav Brain Res*, 2019, 359: 104-115.
- [23] Kram M L, Kramer G L, Ronan P J, et al. Dopamine receptors and learned helplessness in the rat [J]. *Prog Neuro - Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 2002, 26(4): 639-645.
- [24] di Chiara G, Tanda G. Blunting of reactivity of dopamine transmission to palatable food: a biochemical marker of anhedonia in the CMS model? [J]. *Psychopharmacology*, 1997, 134(4): 351-353.
- [25] Felger J C. The role of dopamine in inflammation-associated depression: mechanisms and therapeutic implications[M]//*Inflammation-Associated Depression: Evidence, Mechanisms and Implications*. Cham: Springer International Publishing, 2016: 199-219. DOI: 10.1007/7854_2016_13
- [26] Tang Y, Liao Y H, Kawaguchi-Sakita N, et al. Sinisan, a traditional Chinese medicine, attenuates experimental chronic pancreatitis induced by trinitrobenzene sulfonic acid in rats [J]. *J Hepato - Biliary - Pancreat Sci*, 2011, 18 (4): 551-558.