

【实验研究】

逍遥散与文拉法辛联用抗抑郁的网络药理学机制研究

渐 村^{1, 2, 3}, 李孟宇^{1, 2, 3}, 卫拂晓^{1, 2, 3}, 刘欢乐^{1, 2, 3}, 秦雪梅^{1, 2, 3}, 刘晓节^{1, 2, 3*}

1. 山西大学 中医药现代研究中心, 山西 太原 030006

2. 化学生物学与分子工程教育部重点实验室, 山西 太原 030006

3. 地产中药功效物质研究与利用山西省重点实验室, 山西 太原 030006

摘要: 目的 运用网络药理学技术探讨逍遥散与文拉法辛联用抗抑郁的作用机制。方法 通过TCMSP、PubChem、OMIM、GeneCards以及UniProt等数据库获得逍遥散和文拉法辛治疗抑郁症的作用靶点; 利用STRING网站得到蛋白互作网络; 并通过Metascape网站对潜在作用靶点进行富集分析; 使用Cytoscape软件绘制“靶点-成分-通路”可视化网络图。结果 逍遥散主要通过芍药苷、刺槐素、儿茶素、槲皮素等化学成分和文拉法辛联合作用发挥抗抑郁作用。逍遥散和文拉法辛治疗抑郁症的相关靶点共208个, 主要为酪氨酸蛋白激酶(SRC)、信号转导和转录激活器3(STAT3)、转录因子AP-1(JUN)、丝裂原活化蛋白激酶3(MAPK3)等。这些主要靶点作用于糖尿病并发症中的AGE-RAGE信号通路(AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications)、癌症通路(pathways in cancer)等43条通路, 调节对受损的应答(response to wounding)、对无机物的应答(response to inorganic substance)以及细胞成分运动的正向调节(positive regulation of cellular component movement)、血液循环(blood circulation)和有机羟基化合物代谢过程(organic hydroxy compound metabolic process)等生物学过程发挥抗抑郁作用。结论 逍遥散与文拉法辛联用通过多靶点、多通路发挥抗抑郁作用, 利用网络药理学预测中西药联合治疗疾病的作用机制值得深入探讨。

关键词: 抑郁症; 中西药联用; 逍遥散; 文拉法辛; 网络药理学; 芍药苷; 刺槐素; 儿茶素; 槲皮素

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2021)12-2545-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.12.004

Study on mechanisms of anti-depression effects of Xiaoyao San and venlafaxine by network pharmacology

JIAN Chen^{1, 2, 3}, LI Mengyu^{1, 2, 3}, WEI Fuxiao^{1, 2, 3}, LIU Huanle^{1, 2, 3}, QIN Xuemei^{1, 2, 3}, LIU Xiaojie^{1, 2, 3}

1. Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

2. Key Laboratory of Chemical Biology and Molecular Engineering of Ministry of Education, Taiyuan 030006, China

3. Key Laboratory of Effective Substances Research and Utilization in TCM of Shanxi Province, Taiyuan 030006, China

Abstract: Objectives To investigate the anti-depressant mechanisms of Xiaoyao San combined with venlafaxine by using network pharmacological techniques. **Methods** The targets of Xiaoyao San and venlafaxine on depression were obtained through the TCMSP database, PubChem database, OMIM database, GeneCards database, and Uniprot database. The protein interaction network was obtained by using the String website. The potential targets were enriched through the Metascape website. Cytoscape software was used to draw the visual network diagram of "target-component-pathway". **Results** In combination of venlafaxine, Xiaoyao San exhibited anti-depression effects through paeoniflorin, robinin, catechin, quercetin and other chemical constituents. There were 208 related targets of Xiaoyao San and venlafaxine in the treatment of depression, mainly including tyrosine protein kinase, signal transducers and transcriptional activators 3, transcription factor AP-1, mitogen-activated protein kinase 3. These main targets play an anti-depressant role via regulating 43 pathways, such as AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications, pathways in

收稿日期: 2021-07-26

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(81803962); 山西省留学回国人员科技活动择优资助项目(20200013)

第一作者: 渐 村(1998—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药复方配伍研究。E-mail: jianchensxdx@163.com

*通信作者: 刘晓节, 女, 硕士生导师, 研究方向为逍遥散抗抑郁作用及作用机制研究。Tel: (0351)7018379 E-mail: liuxiaojie@sxu.edu.cn

cancer, and influencing biological processes, such as response to wounding, response to inorganic substance, positive regulation of cellular component movement, blood circulation, organic hydroxy compound metabolic process. **Conclusions** The combination of Xiaoyao San and venlafaxine plays an anti-depressant role through multi-targets and multi-pathways. It is worthy to deeply explore the underlying mechanisms of the combined effects of Chinese and western medicines by network pharmacology.

Key words: depression; combination of Chinese and western medicines; Xiaoyao San; venlafaxine; network pharmacology; paeoniflorin; robinin; catechin; quercetin

抑郁症是一种常见的精神疾病,其终身患病率高达15%~20%。抑郁症人数的陡增及其危害受到医药卫生界的高度重视。然而,现在采用的单一药物治疗抑郁症的手段存在有效率低、复发率高等缺点。中西药联合应用抗抑郁受到越来越多的关注。逍遥散和文拉法辛分别是中西药领域治疗抑郁症的重点药物之一^[1-3]。逍遥散出自《太平惠民合剂局方》,由当归、柴胡、白芍、白术、生姜、薄荷、甘草、茯苓组成,具有疏肝解郁、健脾养血之功效。文拉法辛(venlafaxine)是5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor, SNRI)类抗抑郁药物。两者联合应用已被广泛应用于临床,且具有调整患者体质、提高治疗效、减少文拉法辛剂量、减少不良反应等综合优势^[4-5]。然而,两者联用抗抑郁的作用机制尚不明确。

网络药理学是在系统生物学和多向药理学的基础上提出的^[6],通过网络方法解析药物、靶点和疾病之间的相互关系。应用网络药理学技术揭示逍遥散和文拉法辛联用抗抑郁的作用机制是一个值得探讨的途径。本研究应用网络药理学方法筛选文拉法辛、逍遥散治疗抑郁症的作用靶点及共同靶点;在此基础上,预测两者抗抑郁的潜在作用通路;最后,揭示逍遥散与文拉法辛联用抗抑郁的作用机制。研究结果将为中西药联用抗抑郁作用机制研究奠定基础,为抗抑郁药物的研发提供新思路。

1 材料方法

1.1 数据库与软件

中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, <http://tcmspw.com/tcmsp.php/>); PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>); Pharm Mapper 服务器(<http://www.lilab-ecust.cn/pharmmapper/submitfile.html/>); UniProt 数据库(<http://www.uniprot.org/uniprot/>); GeneCards 数据库(<http://www.genecards.org/>); OMIM 数据库(<https://www.omim.org/>); STRING

数据库(<https://string-db.org/>); Metascape (<http://metascape.org/gp/index.html>); DRUGBANK (<https://go.drugbank.com/>)。Cytoscape3.8.2 软件; Origin2021 软件。

1.2 逍遥散、文拉法辛相关靶点的筛选

通过 TCMSP 平台,检索逍遥散组方 8 味药材(白术、白芍、薄荷、茯苓、甘草、柴胡、当归、生姜)的化学成分。以口服生物利用度(OB)≥30%和类药性(DL)≥0.18 的 2 个吸收、分布、代谢与排泄(ADME)参数为条件,初步筛选活性成分,得到活性化合物及其作用的蛋白质靶点。并根据已发表文献报道补充未检索到的活性成分以及蛋白质靶点。应用 PubChem 数据库检索文拉法辛(venlafaxine)的结构式,并保存其 2D 结构文件。将其结构文件提交到 Pharm-Mapper 数据库检索文拉法辛的作用靶点。筛选结束后,将上述得到的所有化合物作用的蛋白质靶点输入 UniProt 蛋白质数据库,进行标准化规范。

1.3 抑郁症相关靶点的筛选

以“depression”为关键词,在 GeneCards 数据库、OMIM 数据库中检索抑郁症的潜在靶点。由于抑郁症靶点过多,在 GeneCards 数据库中,筛选 Score 值大于中位数的目标靶点,并将其作为抑郁症的潜在作用靶点。合并 2 个数据库疾病靶点后,删除重复值即得到抑郁症相关靶点。

1.4 逍遥散和文拉法辛“活性成分-抑郁症靶点”蛋白互作网络(PPI)的构建

为明确逍遥散、文拉法辛抗抑郁作用靶点,取上述药物靶点、疾病靶点的交集并作韦恩图。同时,将交集靶点提交到至 STRING11.0 数据库,设定物种为“Homo sapiens”,最小互作阈值设置为“highest confidence”>0.9,得到 PPI 网络模型。以 TSV 格式保存结果,并将其导入 Cytoscape 3.8.2 软件,分析网络,下载分析结果,计算中位数。应用 Cytoscape 中的 MCODE 插件对 PPI 网络进行下一步分析,设置“Degree Cutoff”数值为中位数,得到潜在蛋白质功能模块。

1.5 生物信息分析

将逍遥散、文拉法辛共同调节抑郁症的交集靶点导入 Metascape 平台,进行基因本体(GO)富集分析和京都基因和基因组百科全书(KEGG)富集分析。GO 富集分析包括生物过程(biological processes, BP)、细胞组分(cellular component, CC)和分子功能(molecular function, MF)。保存数据并使用在线绘图网站对数据进行可视化,得到富集分析条形图和气泡图。

1.6 逍遥散和文拉法辛联用“药物-靶点-通路”和“药物-活性成分-通路”网络图的构建

将上述得到的交集靶点和对应的代谢通路、药物输入 Excel 表格,建立对应关系的 Network,并获得 type 文件;然后,将 type 文件导入 Cytoscape 软件,构建可视化网络。应用 Origin2021 软件绘制 Sankey 图,明确逍遥散和文拉法辛联用“药物-活性成分-通路”之间的作用关系和作用强度。

2 结果

2.1 逍遥散抗抑郁活性成分和靶点以及文拉法辛靶点的确定

经 ADME 初步筛选,得到逍遥散活性成分 37 个,分别为白术 4 个、白芍 4 个、薄荷 5 个、柴胡 4 个、当归 2 个、茯苓 3 个、生姜 1 个、甘草 14 个,具体包括芍药苷、刺槐素、槲皮素等(表 1)。将活性成分对应的靶点进行合并去重后得到逍遥散潜在作用靶点 261 个。通过 PharmMapper 数据库检索得到文拉法辛作用靶点 128 个。

2.2 抑郁症相关靶点

从 GeneCards 数据库获得抑郁症靶点 13 325 个,筛选 Score 值大于中位数的目标靶点为抑郁症潜在作用靶点。通过 GeneCards 数据库获得的靶点 Score 值最大为 72.33,最小为 0.08,中位数为 2.93。并设定 Score>2.93,筛选得到抑郁症潜在作用靶点。结合 OMMI、DRUGBANK 数据库补充疾病靶点,合并去重后得到抑郁症相关靶点 3 091 个。

2.3 逍遥散和文拉法辛联用“活性成分-抑郁症靶点”PPI 网络

将筛选得到的抑郁症靶点以及逍遥散、文拉法辛靶点合并,并绘制韦恩图(图 1)。取逍遥散和文拉法辛分别治疗抑郁症的靶点并集,共获得 208 个靶点。将其提交至 String 平台,得到 PPI 互作网络(图 2)。

PPI 互作网络共包含 208 个节点和 830 条边,其中节点表示蛋白,每条边表示蛋白与蛋白之间的互

作关系。PPI 网络图的最小 degree 值为 1,最大 degree 值为 44,中位数 degree 值为 6。根据 degree 值得到该网络的重要靶点蛋白为酪氨酸蛋白激酶(SRC, degree=44)、信号转导和转录激活器 3(STAT3, degree=44)、转录因子 AP-1(JUN, degree=44)、丝裂原活化蛋白激酶 3(MAPK3, degree=43)等。结果表明,上述靶点蛋白在逍遥散和文拉法辛联合应用抗抑郁中起重要作用,可被看作关键靶点。

同时,该互作网络得分较高的 3 个功能板块(molecular functions)包括:核受体的活性(nuclear receptor activity)、细胞因子受体结合(cytokine receptor binding)和蛋白结构域特异性结合(protein domain specific binding),见表 2。

2.4 生物信息分析结果

信号通路分析结果显示,逍遥散和文拉法辛联合作用于抑郁症的靶点调节的生物学过程包括生物对有毒物质的应答(response to toxic substance)、对脂多糖的应答(response to lipopolysaccharide)、对受损的应答(response to wounding)、对无机物的应答(response to inorganic substance)以及细胞成分运动的正向调节(positive regulation of cellular component movement),见图 3。两者联用抗抑郁的主要通路包括 AGE-RAGE 信号通路(AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications)、癌症的调节(pathways in cancer)、内分泌受阻(endocrine resistance)等。两者联用抗抑郁相关靶点调节抑郁症的功能主要富集在核受体的活性(nuclear receptor activity)、辅因子结合(cofactor binding)、细胞因子受体结合(cytokine receptor binding)、蛋白结构域特异性结合(protein domain specific binding)和神经递质受体的结合(neurotransmitter receptor activity)等,见图 4 和表 3。

2.5 逍遥散和文拉法辛联用抗抑郁的“药物-靶点-通路”和“药物-活性成分-通路”网络图

运用 Cytoscape3.8.2 软件构建“药物-相关靶点-通路”网络(图 5)。网络图中有 227 个节点,339 条连线,节点是指药物、靶点蛋白和通路,连线是指药物-靶点-通路 3 者相互作用关系。其中,对辐射的应答(response to radiation)、血液循环(blood circulation)和有机羟基化合物代谢过程(organic hydroxy compound metabolic process)是逍遥散和文拉法辛抗抑郁的共同主要通路。

表1 逍遥散主要活性成分
Table 1 Main active components of Xiaoyao San

药材	MOLID	编号	成分名称	OB/%	DL
白芍	MOL001918	BS1	芍药苷	87.59	0.37
	MOL000358	BS2	β -谷甾醇	36.91	0.75
	MOL001924	BS3	芍药苷	53.87	0.79
	MOL000492	BS4	(+)-儿茶素	54.83	0.24
白术	MOL000022	BZ1	14-乙酰基-12-千里香酰-2 <i>E</i> ,8 <i>Z</i> ,10 <i>E</i> -白术三醇	63.37	0.30
	MOL000033	BZ2	(3 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,17 <i>R</i>)-10,13-dimethyl-17-[(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-propan-2-yl-octan-2-yl]-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[<i>a</i>]phenanthren-3-ol	36.23	0.78
	MOL000049	BZ3	3 β -乙酰氧基苍术酮	54.07	0.22
	MOL000072	BZ4	8 β -乙氧基苍术内酯III	35.95	0.21
薄荷	MOL001689	BH1	刺槐素	34.97	0.24
	MOL000471	BH2	芦荟大黄素	83.38	0.24
	MOL005190	BH3	醋栗素	71.79	0.24
	MOL005573	BH4	芫花素	37.13	0.24
	MOL000006	BH5	木犀草素	36.16	0.25
柴胡	MOL000098	CH1	槲皮素	46.43	0.28
	MOL002776	CH2	黄芩苷	40.12	0.75
	MOL004624	CH3	环氧三羟基贝壳烯酮A	47.72	0.53
	MOL004653	CH4	(+)-反常蛋白	46.06	0.66
当归	MOL000358	DG1	β -谷甾醇	36.91	0.75
	MOL000449	DG2	豆甾醇	43.83	0.76
茯苓	MOL000273	FL1	(2 <i>R</i>)-2-[3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>R</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>R</i> ,17 <i>R</i>]-3,16-dihydroxy-4,10,13,14-pentamethyl-2,3,5,6,12,15,16,17-octahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[<i>a</i>]phenanthren-17-yl]-6-methylhept-5-enoic acid	30.93	0.81
	MOL000282	FL2	麦角甾-7,22 <i>E</i> -二烯-3 β -醇	43.51	0.72
	MOL000296	FL3	蛇床子素	36.91	0.75
生姜	MOL006129	SJ1	6-甲基银杏二乙酸酯2	48.73	0.32
	MOL000449	SJ2	豆甾醇	43.83	0.76
甘草	MOL001484	GC1	inermine	75.18	0.54
	MOL001792	GC2	DFV	32.76	0.18
	MOL000211	GC3	丁子香酚	55.38	0.78
	MOL002311	GC4	甘草酚	90.78	0.67
	MOL000239	GC5	华良姜素	50.83	0.29
	MOL002565	GC6	美迪紫檀素	49.22	0.34
	MOL003656	GC7	黄羽扇豆魏特酮	51.64	0.37
	MOL003896	GC8	7-甲氧基-2-甲基异黄酮	42.56	0.20
	MOL000098	GC9	槲皮素	46.43	0.28
	MOL004805	GC10	(2 <i>S</i>)-2-[4-羟基-3-(3-甲基-2-烯基)苯基]-8,8-二甲基-2,3-二氢吡喃并[2,3- <i>f</i>]铬-4-酮	31.79	0.72
	MOL004815	GC11	(<i>E</i>)-1-(2,4-二羟基苯基)-3-(2,2-二甲基铬-6-基)丙-2-烯-1-酮	39.62	0.35
	MOL004891	GC12	新霉素	80.30	0.73
	MOL004966	GC13	3'-hydroxy-4'- <i>O</i> -methylglabridin	43.71	0.57
	MOL000497	GC14	甘草酮	40.79	0.29

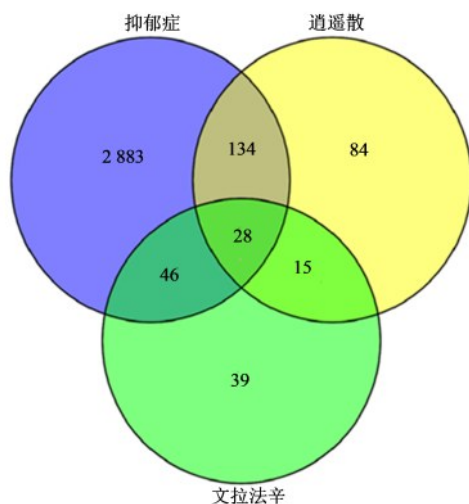


图1 逍遥散-文拉法辛-抑郁症交集靶点韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of intersection targets of Xiaoyao San-venlafaxine-depression

运用 Origin 软件绘制“药物-活性成分-通路”桑基图(图6)。结果表明,逍遥散8味药通过芍药苷(paeoniflorin)、常春藤皂苷元(hederagenin)、乙酸的亚油醇酯(linoleyl acetate)、刺槐素(acacetin)等,作用于AMP蛋白激活激酶信号通路(AMPK signaling pathway)、细胞周期(cell cycle)等通路,发挥抗抑郁作用。

3 讨论

无论是中药还是化学药都不能防治所有疾病^[7],中西药联用逐渐成为临床防治疾病的热点和主要方式之一。抑郁症的发病机制复杂、影响因素较多,且常会反复发作,很难实现完全治愈。据统计,使用单一药物治疗抑郁症的痊愈率只有30%,约有67%的患者会更改治疗方案^[8]。中西药联用具有更全面、更好、更快地治疗疾病、减少毒副作用等优势。同时,有研究表明在抑郁症早期联合用药能

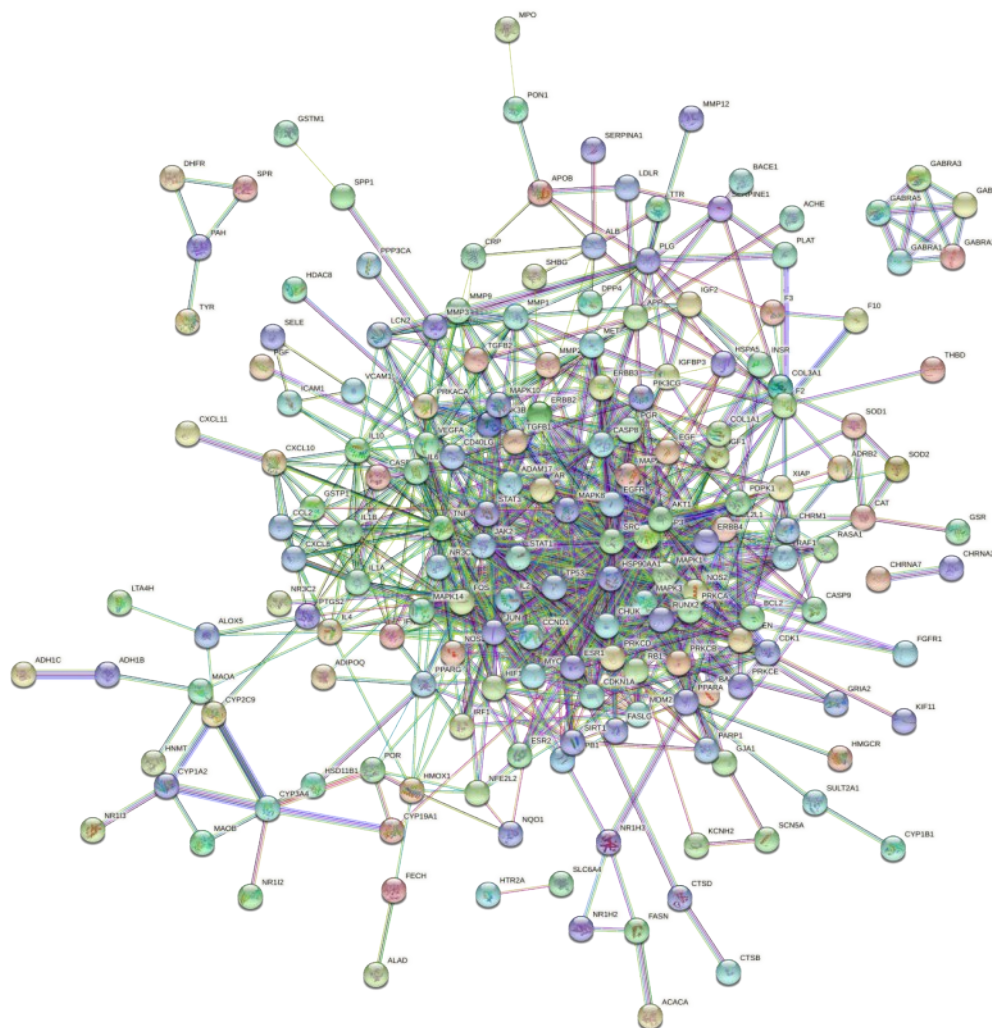


图2 逍遥散-文拉法辛-抑郁症靶点PPI网络

Fig. 2 PPI network of Xiaoyao San-venlafaxine-depression targets

表 2 逍遥散-文拉法辛-抑郁症 PPI 网络功能描述

Table 2 Functional description of Xiaoyao San-venlafaxine-depression PPI network

GO 编号	功能描述	lgP
GO:0004879	nuclear receptor activity	-23.80
GO:0005126	cytokine receptor binding	-18.98
GO:0019904	protein domain specific binding	-18.43

极大地提高有效率和治愈率^[9]。逍遥散和文拉法辛是抗抑郁经典且有效的药物,其联合应用已被广泛应用于临床^[10]。临床应用结果显示,联合用药能显著改善抑郁患者的抑郁症状,促进神经功能的恢复^[11],改善患者睡眠质量。

网络药理学整合了生物信息学和多向药理学^[12],以大量数据为基础,对药物进行数据挖掘,系

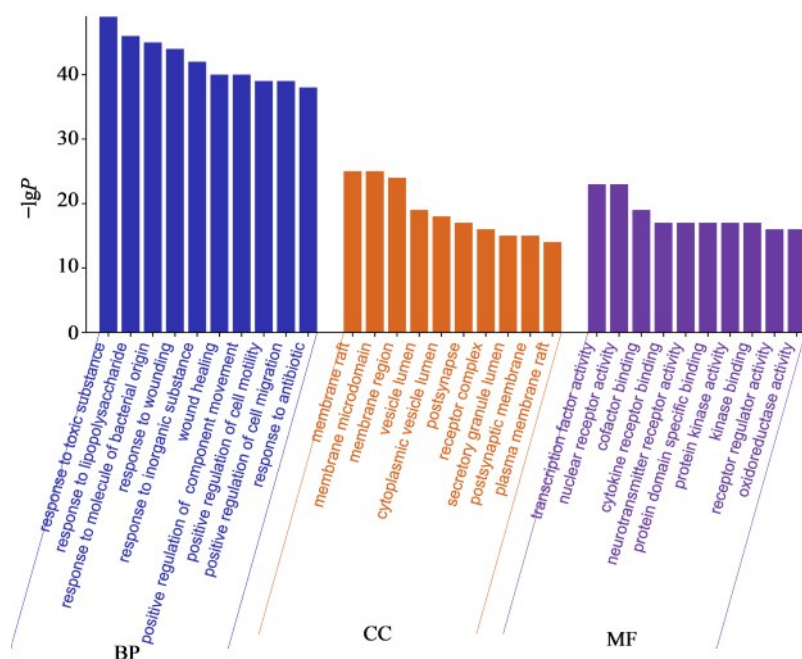


图 3 逍遥散与文拉法辛共同调节抑郁症潜在作用靶点 GO 富集分析

Fig. 3 GO enrichment analysis of potential targets of Xiaoyao San and venlafaxine in regulating depression

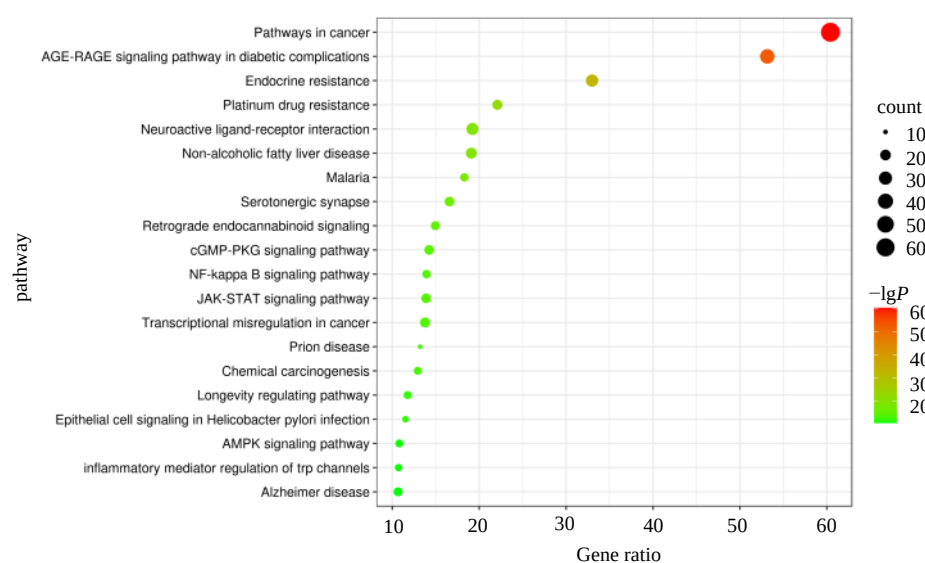


图 4 逍遥散与文拉法辛共同调节抑郁症潜在作用靶点 KEGG 通路富集分析

Fig. 4 KEGG pathway enrichment analysis of potential targets of Xiaoyao San and venlafaxine in regulating depression

表3 逍遥散、文拉法辛联合应用调节抑郁症的靶点通路富集分析结果(前20条)

Table 3 Target-pathway enrichment analysis of Xiaoyao San and venlafaxine in regulating depression (Top 20)

通路编号	功能描述	靶点 数目	靶点占 比/%	主要靶点
hsa05200	pathways in cancer	67	32.21	AKT1、XIAP、FASLG、AR、BAX、CCND1、BCL2、BCL2L1、CASP3、CASP8
ko04933	AGE-RAGE	37	17.79	AKT1、BAX、CCND1、BCL2、CASP3、COL1A1、COL3A1、MAPK14、F3、ICAM1
hsa01522	endocrine resistance	26	12.50	AKT1、BAX、CCND1、BCL2、CDKN1A、MAPK14、EGF、ERBB2、ESR1、ESR2
hsa01524	platinum drug resistance	18	8.65	AKT1、XIAP、FASLG、BAX、BCL2、BCL2L1、CASP3、CASP8、CASP9、CDKN1A
ko04080	neuroactive ligand-receptor interaction	25	12.02	ADRA1D、ADRA1A、ADRA2A、ADRB1、ADRB2、CHRM1、CHRM2、CHRM3
hsa04932	non-alcoholic fatty liver disease	21	10.10	AKT1、FASLG、BAX、CASP3、CASP8、FASN、GSK3B、IL1A、IL1B、IL6、CXCL
ko05144	malaria	14	6.73	CD40LG、ICAM1、IFNG、IL1B、IL6、CXCL8、IL10、MET、CCL2、SELE、TGFB1
hsa04726	serotonergic synapse	17	8.17	ALOX5、APP、CASP3、CYP2C9、HTR2A、HTR3A、MAOA、MAOB、PRKACA
ko04723	retrograde endocannabinoid signaling	15	7.21	MAPK14、GABRA1、GABRA2、GABRA3、GABRA5、GABRA6、GRIA2、PRKACA
ko04022	cGMP-PKG signaling pathway	17	8.17	ADRA1D、ADRA1A、ADRA2A、ADRB1、ADRB2、AKT1、INSR、NOS3、OPRD1
ko04064	NF-kappa B signaling pathway	14	6.73	PARP1、XIAP、BCL2、BCL2L1、CD14、CD40LG、CHUK、ICAM1、IL1B、CXCL8
hsa04630	JAK-STAT signaling pathway	17	8.17	AKT1、CCND1、BCL2、BCL2L1、CDKN1A、EGF、EGFR、IFNG、IL2、IL4、IL6
hsa05202	transcriptional misregulation in cancer	18	8.65	BAX、BCL2L1、RUNX2、CD14、CDKN1A、IGF1、IGFBP3、IL6、CXCL8、MDM2
hsa05020	prion disease	10	4.81	BAX、HSPA5、IL1A、IL1B、IL6、PRKACA、MAPK1、MAPK3、MAP2K1、SOD1
hsa05204	chemical carcinogenesis	13	6.25	ADH1B、ADH1C、CHRNA7、CYP1A2、CYP1B1、CYP2C9、CYP3A4、GSTM1
hsa04211	longevity regulating pathway	13	6.25	AKT1、BAX、CAT、IGF1、INSR、PPARG、PRKACA、PRKCA、SOD1、SOD2
ko05120	epithelial cell signaling in helicobacter pylori infection	11	5.29	CASP3、CHUK、MAPK14、EGFR、CXCL8、JUN、MET、MAPK8、MAPK10、SRC
hsa04152	AMPK signaling pathway	13	6.25	ACACA、ADRA1D、ADRA1A、AKT1、CCND1、FASN、HMGCR、IGF1、INSR
hsa04750	inflammatory mediator regulation of trp channels	12	5.77	MAPK14、HTR2A、IGF1、IL1B、PRKACA、PRKCA、PRKCB、PRKCD、PRKCE
hsa05010	Alzheimer disease	15	7.21	APP、CASP3、CASP8、CASP9、FASN、GSK3B、IL1B、MMP12、PPP3CA、MAPK1

统地揭示药物的主要靶点和药效学网络^[13];同时,通过挖掘疾病所影响的靶点蛋白,对药物和疾病靶

点进行整合,预测药物治疗疾病的机制。其系统性、整体性的网络研究理念^[14]为“多靶点、多通路”

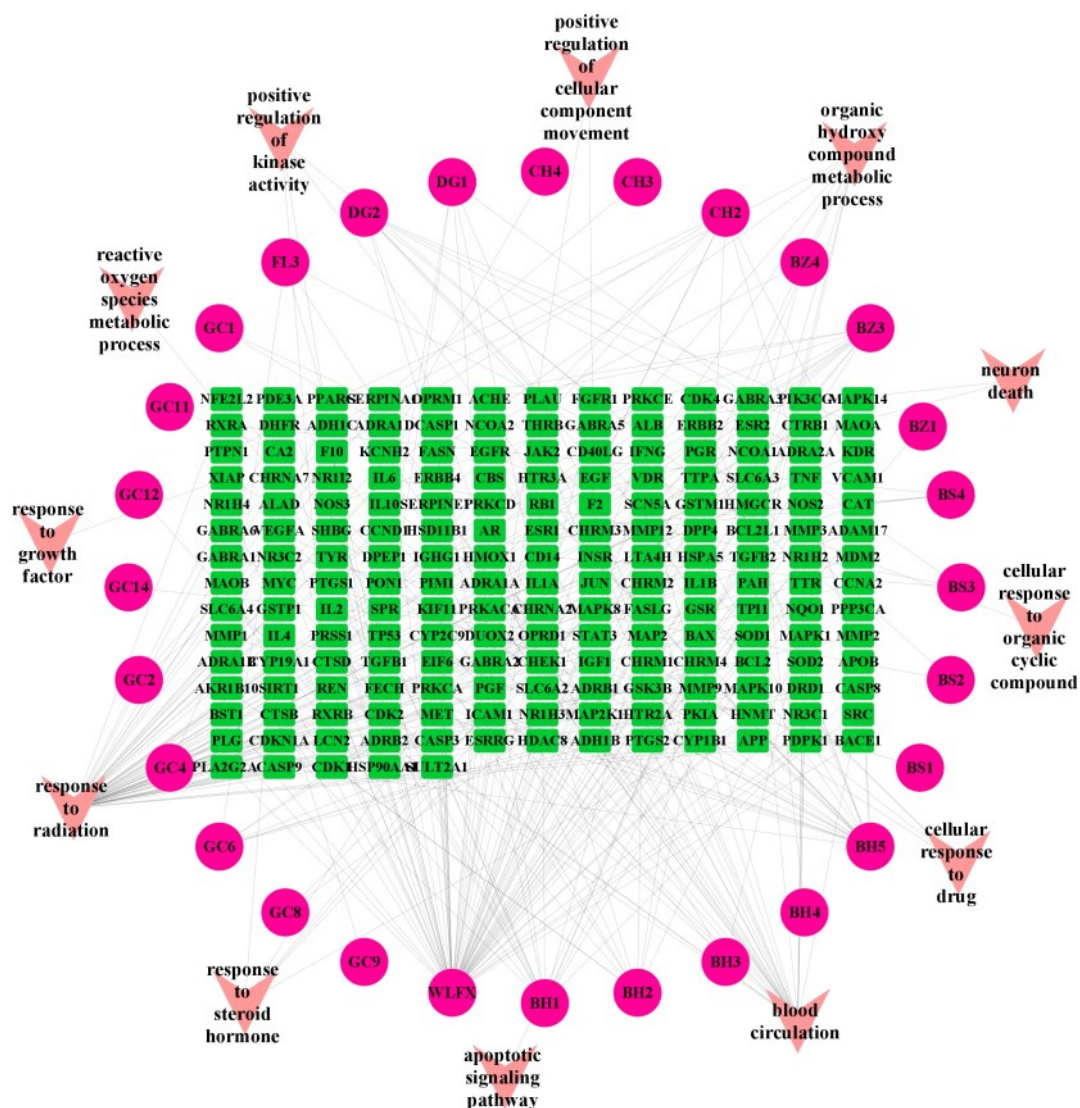


图5 药物-靶点-通路网络
Fig. 5 Drug-target-pathway network

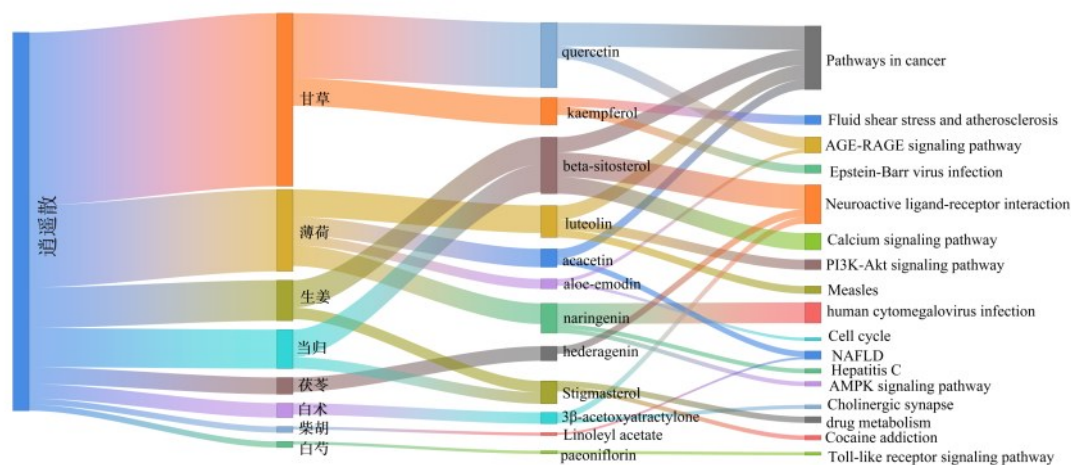


图6 逍遥散-药材-活性化合物-通路桑基图
Fig. 6 Sankey diagram of Xiaoyao San-medicinal materials-active compounds-pathways

药物的研发提供了新途径和新策略。本研究应用网络药理学揭示逍遥散和文拉法辛联用抗抑郁的作用机制。

从中医的角度分析,抑郁症的发病机制多是由内在或外在因素引起的肝腑功能紊乱、经脉失养、营卫失和^[5]。在西医上,抑郁症的发病机制多被认为与神经递质分泌减少、炎症反应、下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴失衡等有关。本研究发现逍遥散和文拉法辛抗抑郁共同靶点有ESR1、SLC6A4、IL6、DRD1等。其中多巴胺受体1(DRD1)是多巴胺的受体,多巴胺分泌减少是导致抑郁症发生的机制之一,且已被药理实验^[16]和临床试验^[17]证明。白细胞介素6(IL6)在免疫细胞增殖、活化及炎症反应中起重要作用。这说明用网络药理学分析逍遥散和文拉法辛改善抑郁症的作用靶点是可靠的。进一步筛选出能够改善抑郁症的活性成分有槲皮素、 β -谷甾醇、芍药苷等。已有研究证明槲皮素能够对抗自由基防止体内脂质过氧化反应、抗炎等作用^[18],而炎症的发生也被认为是导致抑郁发生的重要原因之一^[19-20]。除此之外, β -谷甾醇能够清除自由基抗氧化^[21],芍药苷对单胺类神经递质有影响^[22]。

在作用通路方面,逍遥散和文拉法辛主要通过血液循环(blood circulation)、有机羟基化合物代谢过程(organic hydroxy compound metabolic process)等通路发挥抗抑郁作用。中医认为抑郁症多与气血不和、血不养心^[23]等有关。因此,调节血液循环是改善抑郁症的重要途径。然而,通过调节血液循环改善抑郁症在西医上较为少见。中西药联用抗抑郁可以相互补充。同时,中医治疗抑郁症的优势是把抑郁及其伴发症状视为一个整体,而西医主要是针对单独症状进行治疗。因此,中西药联用在改善抑郁伴发症状上亦可以相互验证。

本研究应用网络药理学初步探究了逍遥散和文拉法辛治疗抑郁症的共同靶点、活性化合物和通路。研究结果不仅揭示了两药联合用药抗抑郁的作用机制,而且为进一步阐述中西药联用作用机制的多样性奠定了基础,为临床合理、有效联合用药提供了理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 任思琦,赵峰,虞鹤鸣.逍遥散治疗抑郁症的研究进展[J]. 中医药学报, 2021, 49(4): 112-116.
Ren S Q, Zhao F, Yu H M. Research progress of Xiaoyao San in the treatment of depression [J]. Acta Chin Med Pharmacol, 2021, 49(4): 112-116.
- [2] 蒋甜鑫,刘晓东,刘李.文拉法辛治疗抑郁症的机制和临床应用研究进展[J]. 现代药物与临床, 2021, 36(1): 197-203.
Jiang T X, Liu X D, Liu L. Research progress on mechanism and clinical practice of venlafaxine in treatment of depression [J]. Drugs Clin, 2021, 36(1): 197-203.
- [3] 张静华.文拉法辛对产后抑郁患者负面情绪、睡眠及认知功能的影响[J]. 国际精神病学杂志, 2021, 48(2): 306-308, 312.
Zhang J H. Effects of venlafaxine on negative mood, sleep quality and cognitive function in patients with postpartum depression [J]. J Int Psychiatry, 2021, 48(2): 306-308, 312.
- [4] 陈尚茹,谭朝辉.文拉法辛联合逍遥丸治疗躯体症状障碍共病抑郁患者的疗效与安全性评价[J]. 广州医科大学学报, 2021, 49(1): 29-32.
Chen S R, Tan C H. Efficacy and safety evaluation of Venlafaxine combined with Xiaoyao Pills in depressive patients comorbid with somatic symptoms [J]. Acad J Guangzhou Med Univ, 2021, 49(1): 29-32.
- [5] 周鹏.文拉法辛胶囊联合逍遥散治疗卒中后抑郁34例临床观察[J]. 基层医学论坛, 2017, 21(8): 923-924.
Zhou P. Clinical observation of venlafaxine capsule combined with Xiaoyaosan in the treatment of 34 cases of post-stroke depression [J]. Med Forum, 2017, 21(8): 923-924.
- [6] 高耀,吴丹,田俊生,等.逍遥散和开心散"同病异治"抑郁症的网络药理学作用机制研究[J]. 中草药, 2018, 49(15): 3483-3492.
Gao Y, Wu D, Tian J S, et al. Mechanism of network pharmacology of Xiaoyao Powder and Kaixin Powder in treating depression with "Same disease with different treatments" [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2018, 49(15): 3483-3492.
- [7] 卢训丛.中西药联用的基本原则[J]. 时珍国医国药, 2005, 16(9): 937.
Lu X C. Basic principles of combination of Chinese and Western medicine [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2005, 16(9): 937.
- [8] 黄飞,姜祥智,徐勇,等.联合用药治疗抑郁症的效果和安全性[J]. 齐鲁医学杂志, 2016, 31(1): 79-81.
Huang F, Jiang X Z, Xu Y, et al. Drug combination in the treatment of depression: Efficacy and safety [J]. Med J Qilu, 2016, 31(1): 79-81.
- [9] Melfi C A, Chawla A J, Croghan T W, et al. The effects of adherence to antidepressant treatment guidelines on relapse and recurrence of depression [J]. Arch Gen Psychiatry, 1998, 55(12): 1128-1132.

- [10] 陈 儒, 王 琳, 倪爱华, 等. 多模式联合在抑郁症治疗中的优势互补效应 [J]. 河北中医, 2015, 37(1): 15-17.
Chen R, Wang L, Ni A H, et al. Dominant complementation effects of multi-model ensemble on the treatment of depression [J]. Hebei J Tradit Chin Med, 2015, 37(1): 15-17.
- [11] 邹立华, 李 惠, 陈小丹. 逍遥丸联合文拉法辛治疗卒中后抑郁临床研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(6): 166-168.
Zou L H, Li H, Chen X D. Clinical study of Xiaoyao pill combined with venlafaxine on post-stroke depression [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2013, 15(6): 166-168.
- [12] 陈铭泰, 肖 娇, 林海丹, 等. 基于网络药理学探讨逍遥散对动脉粥样硬化和抑郁症"异病同治"的作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(17): 4099-4111.
Chen M T, Xiao J, Lin H D, et al. Exploration on mechanisms of Xiaoyao Powder in treating atherosclerosis and depressive disorder with concept of "treating different diseases with same method" based on network pharmacology [J]. China J Chin Mater Med, 2020, 45(17): 4099-4111.
- [13] 严宝飞, 刘 嘉, 段金彪, 等. 基于UPLC法和网络药理学的黄芩茎叶防治新型冠状病毒肺炎潜在作用机制研究 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(6): 991-1002.
Yan B F, Liu J, Duan J N, et al. Study on potential mechanism of *Scutellaria baicalensis* stem-leaf to COVID-19 based on ultra high performance liquid chromatography and network pharmacology [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(6): 991-1002.
- [14] 常 泽, 韩振蕴, 曹云松, 等. 基于网络药理学的柴胡-白芍药对抗抑郁作用机制研究 [J]. 中医杂志, 2020, 61(8): 700-705.
Chang Z, Han Z Y, Cao Y S, et al. Study on the mechanism of anti-depression effect of Chaihu (*Radix bupleuri*)-Baishao (*Radix paeoniae alba*) drug pair based on network pharmacology [J]. J Tradit Chin Med, 2020, 61(8): 700-705.
- [15] 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.
Liu A L, Du G H. Network pharmacology: New guidelines for drug discovery [J]. Acta Pharm Sin, 2010, 45(12): 1472-1477.
- [16] Belujon P, Grace A A. Dopamine system dysregulation in major depressive disorders [J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2017, 20(12): 1036-1046.
- [17] Pearson-Fuhrhop K M, Dunn E C, Mortero S, et al. Dopamine genetic risk score predicts depressive symptoms in healthy adults and adults with depression [J]. PLoS One, 2014, 9(5): e93772.
- [18] 杨 颖, 王芸芸, 蒋琦辰. 槲皮素药理作用的研究进展 [J]. 特种经济动植物, 2020, 23(5): 24-28.
Yang Y, Wang Y Y, Jiang Q C. Research progress on pharmacological action of quercetin [J]. Special Econ Animal Plant, 2020, 23(5): 24-28.
- [19] 张 珊, 赵静洁, 李 丽. 免疫炎症与抑郁症 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2019, 28(7): 660-665.
Zhang S, Zhao J J, Li L. Immune inflammation and major depression disorder [J]. Chin J Behav Med Brain Sci, 2019, 28(7): 660-665.
- [20] 杨英杰, 刘茂航, 游芳馨, 等. 前炎性细胞因子在抑郁症中的作用 [J]. 医学综述, 2017, 23(22): 4393-4396.
Yang Y J, Liu M H, You F X, et al. Role of preinflammatory cytokines in depression [J]. Med Recapit, 2017, 23(22): 4393-4396.
- [21] 刘慧琼, 郭书好, 沈英森, 等. 半夏中 β -谷甾醇的抗氧化作用研究 [J]. 广东药学院学报, 2004, 20(3): 281-283.
Liu H Q, Guo S H, Shen Y S, et al. Study in antioxidative effect of β -sitosterol [J]. Acad J Guangdong Coll Pharm, 2004, 20(3): 281-283.
- [22] 李艳霞, 张建军, 王景霞, 等. 芍药苷对血虚肝郁证大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴和单胺类神经递质的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(8): 2591-2595.
Li Y X, Zhang J J, Wang J X, et al. Effects of paeoniflorin on HPA axis and monoamine neurotransmitters in the rats of syndrome of stagnation of liver qi and blood deficiency [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2014, 29(8): 2591-2595.
- [23] 靳 淼, 安红梅, 顾明昌. 顾明昌从肝郁血虚论治抑郁症经验 [J]. 上海中医药杂志, 2006, 40(8): 18.
Jin M, An H M, Gu M C. Professor gu mingchang's clinical experience in treating depressive neurosis from liver qi stagnation and blood deficiency [J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2006, 40(8): 18.

[责任编辑 刘东博]