

基于中药整合药理学平台的甘味颗粒抗抑郁的分子机制研究

曾桐春, 李国艳, 孙芮芮, 李明杰, 李慧峰, 孔祥鹏, 裴妙荣*

山西中医药大学 中药学院, 山西 晋中 030619

摘要: **目的** 探讨甘味颗粒抗抑郁症的分子机制。**方法** 借助中药整合药理学平台 (TCMIP), 检索甘味颗粒所含的化学成分信息, 建立甘味颗粒作用的潜在靶标和疾病靶标之间的相互作用网络; 富集计算核心靶标, 进行基因功能分析和通路分析, 再进一步构建“中药材-化学成分-核心靶标-关键通路”多维关系网络。**结果** 对甘味颗粒预测共得到65个活性成分, 涉及33个关键靶标, 甘味颗粒通过作用于Rap1信号通路、神经系统、雌激素信号通路、促性腺激素释放激素信号通路、神经胶质瘤、甲状腺激素信号通路、血小板激活、谷氨酸能突触、心肌细胞肾上腺素能信号传导、循环系统等相关生物过程和代谢通路发挥治疗抑郁症的作用。**结论** 初步揭示了甘味颗粒抗抑郁的潜在活性成分及其可能的作用机制。

关键词: 甘味颗粒; 整合药理学平台; 抑郁症; 分子机制

中图分类号: R962.2

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2019) 01-0041-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.01.006

Molecular mechanism of antidepressant of Ganwei Granules based on integrative pharmacology

ZENG Tongchun, LI Guoyan, SUN Ruirui, LI Mingjie, LI Huifeng, KONG Xiangpeng, PEI Miaorong

TCM University of Shanxi, College of TCM, Yuci 030619, China

Abstract: **Objective** To explore the molecular mechanism of Ganwei Granules on depressive disorder. **Methods** Based on the platform of Integrative Pharmacology of Traditional Chinese Medicine (www.tcmip.cn), the chemical composition information in Ganwei Granules were retrieved, an interaction network between potential targets and disease targets of Ganwei Granules was established. Then enrichment calculation of core targets for gene function analysis and pathway analysis was carried out to further construct the multi-dimensional relationship network of "Chinese medicinal materials-chemical composition-core target-key pathway". **Results** A total of 65 predicted active ingredients of Ganwei Granules interacted with 33 key targets related to depression. The of antidepressant mechanism of Ganwei Granules might be associated with Rap1 signaling pathway, nervous system, estrogen signaling pathway, gonadotropin releasing hormone signaling pathway, glioma, thyroid hormone signaling pathway, platelet activation, glutamatergic synapse, adrenergic signal transduction in cardiac myocytes, circulatory system and other pathways. **Conclusion** This research may reveal the potential active ingredients of Ganwei Granules in treatment of depression and its possible mechanism.

Key words: Ganwei Granules; platform of Integrative Pharmacology of Traditional Chinese Medicine; depression; molecular mechanism

抑郁症是一种非常常见的情绪障碍, 导致患者社会功能的丧失、生活质量的降低和死亡率的增加。2017年国际研究预测, 全球约有3.22亿人口患有临床抑郁症^[1], 预计到2020年, 其可能成为仅次于心脏病的第二大疾病^[2-3]。中医认为抑郁症属“郁证”“失眠”“脏躁”“癫狂”“百合病”“梅核气”等范畴^[4], 其主要病因为情志失调, 病理基础为肝失疏泄、思伤脾, 主要病变为肝郁脾虚、肝郁气滞^[5]。

甘味颗粒由五味子、柴胡、甘松、甘草4味中药组成, 是在中医药理论指导下, 结合现代临床药理学拟研发的一种抗抑郁中药复方制剂。方中君以柴胡苦辛微寒, 主归肝经, 疏肝理气解郁, 调达肝气。臣以甘松味辛甘性温, 入脾开郁, 芳香行散, 理气止痛, 醒脾开胃, 舒通中焦气机, 协助肝气畅达, 与柴胡相合以消除胁肋胀痛, 脘腹胀满, 纳呆食少等症。佐以五味子味酸甘性温, 补肾宁心, 益气生

收稿日期: 2018-06-27

第一作者: 曾桐春, 研究方向为中医方剂化学。E-mail: ztczhyxy@163.com

*通信作者: 裴妙荣 E-mail: peimr602@163.com

津,滋阴和阳、敛阳入阴,宁心安神,以治郁证的情志不安,失眠多梦,虚汗不止等症。又因郁证病程较长,常服理气辛散之品,有耗气伤阴之弊,而五味子既能收敛气机,又能益气生津,以防柴胡、甘松辛散太过。使以甘草一以调和诸药,一以缓肝之急,即《素问·藏气法时论》谓:“肝苦急,急食甘以缓之”,用甘草以缓解郁证的性急易怒等症。全方合用辛以散之,酸以收之,甘以缓之。疏肝理气解郁,畅中和胃醒脾,补肾宁心安眠。课题组前期对其进行了初步的研究,发现该方能显著缓解应激小鼠的抑郁行为,其机制可能与升高单胺类神经递质5-羟色氨(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)水平,降低血浆皮质醇水平有关^[6]。中药复方具有多靶点、多环节、多层次药理学作用,而抑郁症本身的病因病机比较复杂,目前对甘味颗粒抗抑郁的作用机制并未完全阐明,故本文借助整合药理学平台从系统生物整体的角度探究甘味颗粒抗抑郁的作用机制。

整合药理学是研究多成分药物与机体相互作用及其整合规律和作用原理的一门学科,是药理学研究的新领域^[7]。中药整合药理学计算平台(TCMIP, www.tcmip.cn),以中医药大数据为基础,以人工智能、数据建模和挖掘、网络科学等学科的方法和技术为支撑,实现自助式服务模式。目前,TCMIP已经整合了中药方剂数据库、中药材数据库、中药成分数据库、疾病/症状靶标数据库4个数据库;同时集成了靶标预测、数据挖掘、网络构建和分析、可视化等网络药理学模块,实现一站式服务,为解析中药方剂复杂体系提供了强有力的平台^[8]。本研究借助TCMIP筛选甘味颗粒主要活性成分和作用靶点,为阐明其抗抑郁作用的分子机制、进一步深入研究和新药的开发提供理论依据。

1 数据来源与方法

1.1 化学成分来源

在TCMIP(<http://www.tcmip.cn>)中药材数据库,对中药材“五味子”“甘松”“柴胡”和“甘草”,进行化学成分收集,建立“甘味颗粒”的化学成分数据库。

1.2 候选靶标来源

在TCMIP疾病/症状靶标数据库中,以“depression”作为疾病或症状关键词进行检索,提取治疗“depression”的药物名称、药物疗效、药物靶标的基因和蛋白质相关信息,作为“甘味颗粒”的候选靶标来源。在中药靶标预测界面对所建立的“柴胡-甘松-五味子-甘草”化学成分库中的成分进行靶

标预测,选取相似性分数 ≥ 0.8 的成分预测靶标作为候选。

1.3 靶标预测

TCMIP利用Open Babel软件提取化学成分MACCS分子指纹,通过甘味颗粒中化学成分二维结构(.mol)与Drug Bank中认证药物(Approved)进行化学指纹特征比对,以Tanimoto系数进行相似性打分,打分系数 ≥ 0.8 为相似性的药物,相似性的药物作用的靶标为甘味颗粒作用的潜在靶标。

1.4 蛋白质-蛋白质相互作用信息(PPI)

TCMIP镶嵌了HAPPI、Reactome、OPHID、In Act、HPRD、MINT、DIP、PDZBase等数据库中PPI数据。通过TCMIP的PPI数据库,可直接获得甘味颗粒作用的潜在靶标与抑郁疾病靶标之间的PPI。

1.5 网络构建与分析

通过TCMIP网络分析模块,针对甘味颗粒作用的潜在靶标与抑郁疾病靶标之间的PPI计算网络特征值,以“节点连接度(degree)”的2倍中位数为卡值,选取中药靶标-疾病基因互作网络的核心节点(hubs);在此基础上,以“degree”、“节点紧密度(closeness)”和“节点介度(betweenness)”的中位数为卡值,选取同时满足3个卡值的节点为中药方剂矫正疾病失衡网络的关键靶标网络。然后,对关键靶标网络进行通路富集分析,选取P-value前20的通路,构建“核心成分-关键靶标-主要通路”的多层次关联网络。并对关键靶标网络和多层次关联网络进行可视化。

1.6 基因功能和通路富集分析

基因功能和通路富集分析在TCMIP进行,相关信息来自于GO数据库(<http://www.geneontology.org>)和KEGG通路数据库(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, <http://www.genome.jp/kegg/>)。

2 结果

2.1 甘味颗粒化学成分及靶标预测

通过TCMIP中药成分数据库共汇集了甘味颗粒中4种单味中药,共328种化学成分。其中柴胡62个,主要为柴胡皂苷、植物甾醇及黄酮类,已有研究表明,柴胡皂苷A可使孤养加慢性温和不可预见抑郁模型大鼠脑内NA、DA及5-HT的水平升高^[9];另外,杨久山等^[10]研究发现,柴胡总皂苷能逆转皮质酮损伤引起的小鼠抑郁样行为及学习记忆障碍,其作用机制可能与增加小鼠海马源性神经营养因子(BDNF)及Trk B表达有关。甘松35个,主要为萜类、黄酮类,李琴等^[11]对甘松新酮的抗抑郁作

用及机制进行了探讨,发现其具有一定的镇静趋势和抗抑郁作用,可能与cAMP和MAPK通路有关。五味子98个,主要为五味子木脂素类,研究发现,将五味子提取物作用于悬尾模型与强迫游泳模型小鼠,有效增强小鼠的兴奋性,表现出明显的抗抑郁作用^[12];另外,许方敏等^[13]研究发现,五味子的木脂素类单体五味子醇甲具有潜在的抗抑郁作用,其作用机制可能与增强5-HT和DA神经系统功能有关。甘草133个,主要为黄酮及皂苷类成分,研究表明,甘草总黄酮提取部位对慢性不可预测应激引起的大鼠抑郁行为具有良好的抗抑郁药理活性,并且在较大剂量下能对应激引起的海马神经再生损害起到保护作用^[14]。

通过与Drug Bank数据库中的药物进行相似度打分,≥0.8的相似性药物被认为与甘味颗粒所含的化学成分具有高度的相似性,共得到甘味颗粒1 231对“成分-靶标”对信息,将得到的“成分-靶标”对中的成分和靶标与甘味颗粒所含的单味药进行归属,得到每味药对应的靶标信息,见表1。

通过分析每个单味药两两之间包含的共同靶标,得到甘味颗粒不同单味药之间的共有靶标数。

甘味颗粒中4味中药之间均具有不同数目的共同靶标,说明它们之间可能具有某些协同或拮抗的相互作用关系,见表2。

对中药方剂候选靶标进行基因分析,取P-Value排名前20得到候选靶标具有的功能信息见表3,可

表1 “中药-成分-靶标”基本信息

Table 1 Information of ingredients in Chinese material medica and their putative targets

中药	成分数量/个	预测靶标数量/对
柴胡	62	748
甘松	35	13
五味子	98	110
甘草	133	360

表2 甘味颗粒单味药共有靶标分析

Table 2 Common targets between every two herbs in Ganwei Granules

药物	柴胡	甘松	五味子	甘草
柴胡	—	6	3	29
甘松	6	—	0	2
五味子	3	0	—	2
甘草	29	2	2	—

表3 甘味颗粒候选靶标基因功能分析

Table 3 Candidate target gene function analysis of Ganwei Granules

ID	条目	数目	P-Value
GO:0086010	动作电位下的膜去极化	18	3.69×10^{-32}
GO:0001518	电压门控钠通道复合体	14	1.34×10^{-30}
GO:0005891	电压门控钙通道复合体	17	2.12×10^{-29}
GO:0060078	突触后膜电位调节	14	4.06×10^{-25}
GO:0005248	电压门控钠通道活性	13	4.98×10^{-24}
GO:0070588	钙离子跨膜转运	20	1.77×10^{-21}
GO:0034765	离子跨膜转运	19	1.56×10^{-20}
GO:0005245	电压门控性钙通道活性	14	2.62×10^{-20}
GO:0004129	细胞色素C氧化酶活性	13	5.86×10^{-20}
GO:0061337	心脏传导	14	1.83×10^{-19}
GO:0006123	线粒体电子传递	11	6.02×10^{-19}
GO:0008331	高压门控钙通道活性	9	7.30×10^{-19}
GO:0086012	心肌细胞动作电位的膜去极化	9	3.99×10^{-18}
GO:0035725	钠离子跨膜转运	15	1.16×10^{-17}
GO:0019228	神经元动作电位	11	7.31×10^{-17}
GO:0086091	心脏传导对心率的调节作用	11	1.83×10^{-16}
GO:1902600	氢离子跨膜转运	13	4.18×10^{-15}
GO:0086002	心肌细胞参与收缩的动作电位	7	1.06×10^{-12}
GO:0060371	心肌细胞动作电位的膜复极	6	5.17×10^{-12}
GO:0086010	动作电位膜去极化	18	3.69×10^{-32}
GO:0001518	电压门控钠通道复合体	14	1.34×10^{-30}

见候选靶标基因功能分析涉及动作电位去极化、钙离子通道、钠离子通道、心脏传导、线粒体电子传递、细胞色素C氧化酶活性和心肌细胞动作电位去极化等条目。对中药复方候选靶标进行通路富集分析,取P-Value排名前20得到候选靶标参与的通路信息见表4,可见涉及通路有心肌收缩、循环系统、心肌细胞肾上腺素能信号转导、催产素信号通路、扩张型心肌病、内分泌系统、阿尔茨海默症、5-羟色胺突触、MAPK信号通路、心血管疾病、胰岛素分泌、多巴胺能突触、帕金森病、神经退行性疾病等通路。

2.2 甘味颗粒治疗抑郁症的核心靶标网络

通过TCMIP的网络分析模块,基于PPI相互作用数据库,构建甘味颗粒药物组合潜在靶标与疾病靶标相互作用网络。根据条件筛选出关键靶标630条,根据degree仅显示前100个靶点(图1),图中节点的大小与degree成正比关系。这些候选靶标中包括 μ 型阿片受体(OPRM1)、 δ 型阿片受体(OPRD1)、五羟色胺受体(HTR1D、HTR1A、HTR1B、HTR1F、HTR2B、HTR2C、HTR7)、腺苷A1、A2a受体(ADORA1、ADORA2A)、组胺H1、H4受

体(HRH1、HRH4)等。

抑郁症是一个涉及多机制的复杂病症,与遗传、环境、社会等各种因素有关,由于病因病机复杂多样,其发生机制尚不明确。目前,经典的单胺学说还占据主导地位,即抗抑郁药可通过提高脑内的单胺递质水平产生作用,单胺类神经递质包括NA、DA及5-HT等^[15]。 μ 、 δ 、 κ 型阿片受体是存在于神经系统的3种主要类型,是潜在的抑郁治疗靶点。研究表明, μ 型阿片受体对吗啡具有最高的亲和力,对伤害性、自主性和心理功能发挥强大作用^[16]。 δ 型阿片受体调节大鼠BDNF mRNA表达^[17-18]。腺苷,即腺嘌呤核苷,既是一种神经调质又被认为是一种睡眠因子,作用于细胞膜表面腺苷受体(adenosine receptor, AR),介导多种生物学效应。AR是一类G蛋白偶联的受体家族,主要包括A1、A2a、A2b、A3 4种亚型^[19-20]。有研究表明,腺苷A1受体可能通过提高海马CREB的磷酸化水平参与快眼动睡眠剥夺的快速抗抑郁效应^[21]。组胺是一种单胺类神经递质和活性信号分子,属于G蛋白偶联受体家族,一般认为,中枢组胺能系统参与了许多基本机体功能的调节,包括睡眠-觉醒、能量和内分泌稳态、突触可塑

表4 甘味颗粒候选靶标作用通路分析

Table 4 Candidate target pathway analysis of Ganwei Granules

ID	条目	数目	P-Value
hsa04260	心肌收缩	24	5.39×10^{-25}
#	循环系统	36	3.46×10^{-24}
hsa04261	心肌细胞肾上腺素能信号转导	24	8.98×10^{-18}
hsa04921	催产素信号通路	20	8.35×10^{-13}
hsa05414	扩张型心肌病(DCM)	16	8.46×10^{-13}
#	内分泌系统	37	1.91×10^{-11}
hsa05412	致心律失常性右室心肌病(ARVC)	13	1.58×10^{-10}
hsa05010	阿尔茨海默病	18	1.99×10^{-10}
hsa04726	5-羟色胺突触	15	4.03×10^{-10}
hsa05410	心肌肥厚(HCM)	13	7.06×10^{-10}
hsa04010	MAPK信号转导通路	21	8.72×10^{-10}
#	心血管疾病	17	1.49×10^{-9}
hsa04723	逆行内源性大麻素信号转导	13	1.08×10^{-8}
hsa04911	胰岛素分泌	12	1.30×10^{-8}
hsa04728	多巴胺能神经突触	14	2.52×10^{-8}
#	内分泌代谢疾病	18	5.08×10^{-8}
hsa05012	帕金森病	14	7.77×10^{-8}
#	神经退行性疾病	21	1.47×10^{-7}
hsa04727	γ -氨基丁酸能突触	11	2.20×10^{-7}
hsa00190	氧化磷酸化	13	2.39×10^{-7}
hsa04260	心肌收缩	24	5.39×10^{-25}

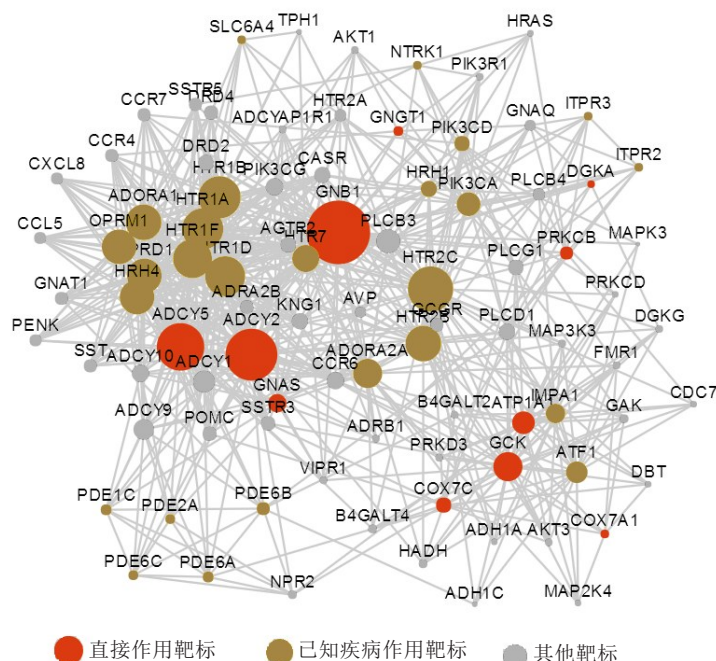


图1 甘味颗粒药治疗抑郁症的候选靶标网络

Fig. 1 Network of candidate targets for depression of Ganwei Granules

性和学习等^[22-24]。以上几种靶标都围绕抑郁症,且都与神经系统有关,说明甘味颗粒抗抑郁的作用是通过神经系统来调节的。

2.3 甘味颗粒治疗抑郁症的关键网络靶标的GO功能分析

甘味颗粒药物靶标与疾病靶标基因功能见表5,其GO基因功能涉及细胞质膜、血小板活化、G蛋白耦合、5-羟色胺受体、化学突触传递、5-羟色胺受体信号通路、血管收缩、腺苷酸环化酶抑制G蛋白偶联受体信号通路、G蛋白偶联受体信号通路、信号转导、三磷酸腺苷结合等。

2.4 甘味颗粒治疗抑郁症的关键网络靶标的KEGG通路富集分析

为进一步明确核心关键靶标的生物学功能,通过技术平台中的KEGG数据库中对这些关键核心节点进行通路富集分析,通路富集结果显示,其主要作用通路有磷脂酰肌醇信号转导系统、Rap1信号通路、催产素信号通路、肾上腺素在心肌细胞信号传导、昼夜节律夹带、胃酸分泌、内分泌系统、血管平滑肌收缩、神经胶质瘤、甲状腺激素信号传导通路、多巴胺能神经突触等,根据P-Value列出前20条富集通路,见表6。

2.5 甘味颗粒治疗抑郁症的“中药-成分-靶标-通路”多维网络分析

利用TCMIP的网络药理学计算模块,本研究构建了甘味颗粒治疗抑郁症的“中药-成分-靶标-通

路”多维网络,见图2。结果表明,甘味颗粒治疗抑郁症主要与65种化学成分相关联,其中甘草成分28种、柴胡28种、五味子8种、甘松1种。甘草主要成分以甘草皂苷(包括甘草皂苷A₃、B₂、C₂、D₃、E₂、F₃、G₂、H₂、J₂、K₂)以及甘草酸、甘草次酸等为主;柴胡主要成分以柴胡皂苷为主,包括柴胡皂苷A、C、Q₁、Q₂、S₁、T、V、V₁、V₂;五味子主要成分以五味子内脂A、D,维生素Eβ、Eδ、β-甜没药烯、α-甜没药烯、生育酚、γ-生育酚为主。

此外,从关键靶标与作用通路可以看出,甘味颗粒治疗抑郁症主要作用于GSK激酶、Na⁺/K⁺-ATP酶A1亚基、细胞色素C氧化蛋白、蛋白激酶Cβ、腺苷酸环化酶、鸟嘌呤核苷酸结合蛋白、甘油二酯激酶α、钙离子通道等,涉及Rap1信号通路、神经系统、逆行内源性大麻素信号传导、雌激素信号通路、促性腺激素释放激素信号通路、神经胶质瘤、甲状腺激素信号通路、血小板激活、谷氨酸能突触、心肌细胞肾上腺素能信号传导、循环系统、细胞通信等30条通路。

3 讨论

目前临床上用于治疗抑郁症的药物,如三环类抗抑郁药米帕明、阿米替林、阿莫沙平等和四环类抗抑郁药马普替林等,常常引起多种副反应,包括心血管作用(心跳加速、体位性低血压),抗胆碱作用(视力模糊、口干、窦性心动过速、便秘、尿潴留、健忘),抗组胺作用(镇静和体质量增加)^[25-26]。非选

表5 甘味颗粒抗抑郁的关键靶标基因功能信息

Table 5 Target gene functional information of Ganwei Granules on depression

ID	条目	数目	P-Value
GO:0005886	细胞质膜	71	1.85×10^{-25}
GO:0030168	血小板活化	16	8.42×10^{-19}
GO:0004993	G蛋白耦合	8	1.20×10^{-14}
GO:0007268	化学突触传递	16	5.67×10^{-14}
GO:0005887	质膜整体组分	33	6.02×10^{-14}
GO:0007204	胞浆钙离子浓度的正向调节	13	1.73×10^{-13}
GO:0007202	磷脂酶C的活化	8	5.15×10^{-13}
GO:0007210	血清素受体信号通路	7	1.13×10^{-12}
GO:0051378	5-羟色胺受体	6	1.69×10^{-12}
GO:0042310	血管收缩	7	1.92×10^{-12}
GO:0007193	腺苷酸环化酶抑制G蛋白偶联受体信号通路	9	2.37×10^{-12}
GO:0007187	G蛋白偶联受体信号通路环核苷酸第二信使	9	2.37×10^{-12}
GO:0035556	细胞内信号转导	17	8.40×10^{-12}
GO:0030425	树突	16	9.79×10^{-12}
GO:0007165	信号转导	26	3.67×10^{-11}
GO:0035005	1-磷脂酰肌醇-4-磷酸-3-激酶活性	5	8.34×10^{-11}
GO:0070374	ERK1/ERK2 正向调节	12	1.25×10^{-10}
GO:0007186	G蛋白偶联受体信号通路	23	2.34×10^{-10}
GO:0005524	ATP 结合	29	4.91×10^{-10}
GO:0051209	螯合钙离子在细胞质中的释放	7	4.92×10^{-10}

表6 甘味颗粒抗抑郁的关键靶标通路信息

Table 6 Target pathway information of Ganwei Granules on depression

ID	条目	数目	P-Value
hsa04070	磷脂酰肌醇(PI)信号转导系统	17	6.69×10^{-16}
hsa04015	Rap1 信号通路	24	1.18×10^{-15}
hsa04921	催产素(OT)信号通路	21	3.66×10^{-15}
hsa04261	心肌细胞肾上腺素能信号传导	20	1.31×10^{-14}
hsa04080	神经活性配体-受体相互作用	25	4.32×10^{-14}
hsa04912	促性腺激素释放激素信号通路	16	1.18×10^{-13}
hsa04611	血小板活化	18	2.13×10^{-13}
hsa04713	昼夜节律夹带	16	2.81×10^{-13}
#	细胞通讯	29	3.45×10^{-13}
hsa05223	非小细胞肺癌	13	5.49×10^{-13}
hsa05142	查加斯病(美国锥虫病)	16	8.69×10^{-13}
hsa04971	胃酸分泌	14	1.65×10^{-12}
#	信号转导	53	2.60×10^{-12}
hsa04728	多巴胺能突触	17	2.76×10^{-12}
#	内分泌系统	35	3.78×10^{-12}
hsa05214	神经胶质瘤	13	4.30×10^{-12}
hsa04724	谷氨酸能突触	16	4.96×10^{-12}
hsa04919	甲状腺激素信号通路	16	7.41×10^{-12}
hsa04270	血管平滑肌收缩	16	9.63×10^{-12}
hsa04723	逆行内源性大麻素信号转导	15	1.09×10^{-11}

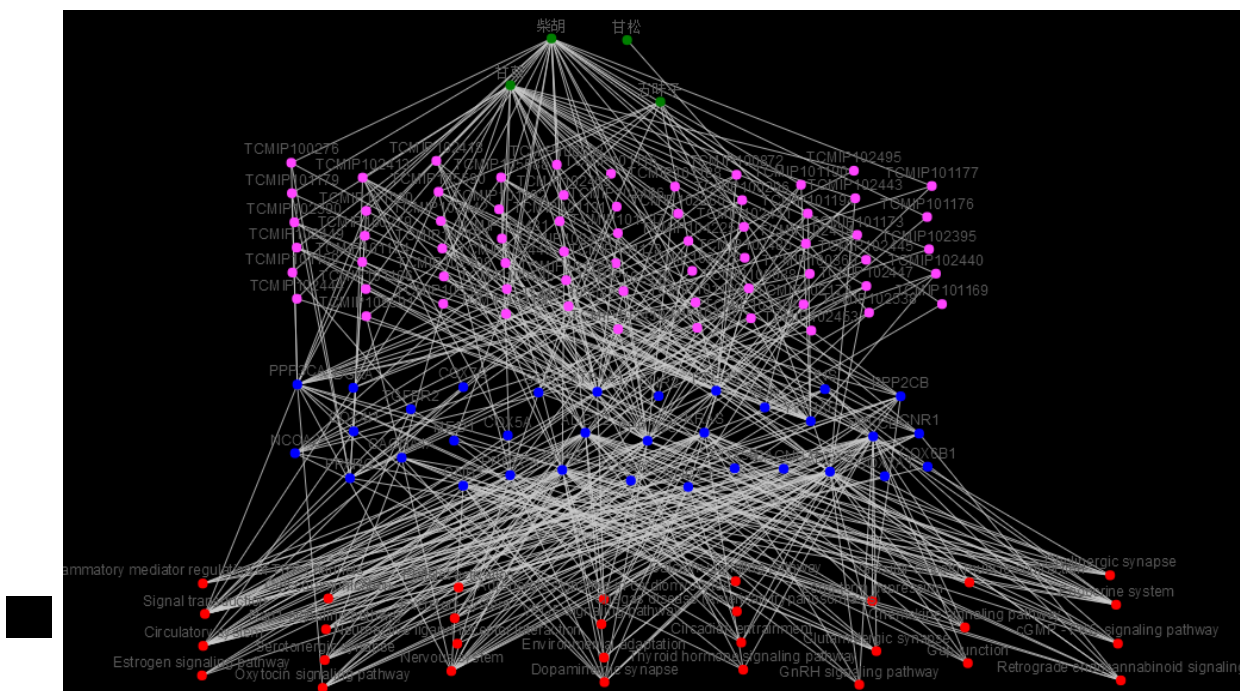


图2 甘味颗粒药治疗抑郁症的“中药-成分-靶标-通路”多维网络分析

Fig. 2 “Chinese materia medica-compound-target-pathway” multidimensional network of Ganwei Granules

择性单胺氧化酶(MAO)抑制剂因其肝毒性,在临床上使用极为慎重,大大影响了人们的日常生活,许多患者被迫停止治疗,且每种药物仅针对某种机制,作用谱较狭窄,难以形成广泛疗效。中医药在抑郁症治疗中具有身心整体调节优势,中药复方具有多靶点、多环节、多层次药理学作用,从中医药中寻找有效抗抑郁方法已经成为抑郁症防治研究的一种重要策略^[26]。对抑郁症发病机制的深入研究并开发出抗抑郁治疗作用明显且机制较为明确的药物已成为当今国内外医学界共同关注的课题。

甘味颗粒由柴胡、甘松、五味子、甘草按照10:6:10:6的比例配伍而成,已有研究表明,甘味颗粒对行为绝望动物模型有明显的治疗作用,显示甘味颗粒具有明显的抗抑郁作用,其可能是通过升高单胺类神经递质5-HT、NE、DA水平,降低血浆皮质醇水平而发挥作用^[6,27],而甘味颗粒药物靶标与疾病靶标基因功能分析也显示多个与5-HT相关条目,证明了前面的研究结果。

抑郁症是一个涉及多机制的复杂病症,与遗传、环境、社会等各种因素有关,由于病因病机复杂多样,目前,对于其发生机制尚不明确。而甘味颗粒组方成分较多,目前对甘味颗粒抗抑郁的作用机制尚未完全阐明,因此本研究借助TCMIP,从系统生物整体角度研究甘味颗粒抗抑郁的物质基础及其分子机制,表明甘味颗粒的主要活性成分可针对

多个靶点、多条通路发挥抗抑郁作用,其作用可能与Rap1信号通路、神经系统、甲状腺激素信号通路、血小板激活、心肌细胞肾上腺素能信号传导、循环系统、细胞通信等通路有关。这些靶点及通路与文献报道的抑郁症发病机制有一定的吻合,这也证明TCMIP在预测中药及复方作用机制方面具有较高的准确性。本研究是基于整合药理学平台现有的化学成分以及确定的化学结构对甘味颗粒治疗抑郁症的机制进行预测,可能稍有不足,具体机制及物质基础还需通过实验加以验证,望本研究能够为甘味颗粒的进一步研究及对抑郁症的治疗提供一些科学依据。

参考文献

- [1] Leubner D, Hinterberger T. Reviewing the effectiveness of music interventions in treating depression [J]. Front Psychol, 2017, 8: 1109.
- [2] Dennis C L, Dowswell T. Interventions (other than pharmacological, psychosocial or psychological) for treating antenatal depression [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, (7): CD006795.
- [3] 刘佳莉, 苑玉和, 陈乃宏. 抑郁症的治疗研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2011, 27(9): 1193-1196.
- [4] 隋璐, 王晓红. 抑郁症“从肝论治”现代研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(2): 168-170.
- [5] 许乐思, 陈雨, 王梦莎, 等. 抑郁症的中医临床辨证规律研究 [J]. 湖北中医药大学学报, 2017, 19(3): 37-40.

- [6] 薛晓娜, 李慧峰, 荆然, 等. 甘味颗粒对小鼠急性应激诱导行为绝望抑郁的改善作用及其机制研究 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(1): 17-20.
- [7] 许海玉, 杨洪军. 整合药理学: 中药现代研究新模式 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(3): 357-362.
- [8] 王萍, 唐仕欢, 苏瑾, 等. 基于整合药理学的中药现代研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(7): 1297-1302.
- [9] 戈宏焱, 陈博, 许丹, 等. 柴胡皂苷A对抑郁模型大鼠脑中单胺类神经递质及其代谢产物含量的影响 [J]. 高等学校化学学报, 2008, 29(8): 1535-1538.
- [10] 杨久山, 张楠, 宋铭晶, 等. 柴胡总皂苷对小鼠抑郁样行为及学习记忆障碍的改善作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(24): 134-139.
- [11] 李琴. 甘松新酮抗抑郁作用及作用机制初探 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2011.
- [12] 谢纲, 袁莉, 唐正平, 等. 五味子提取物的抗抑郁作用研究 [J]. 湖南中医杂志, 2010, 26(5): 123-124.
- [13] 许方敏, 薛瑞, 叶洪涛, 等. 五味子醇甲对小鼠抑郁样行为的影响 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2017, 31(3): 244-249.
- [14] 樊紫周, 赵伟鸿, 果嘉, 等. 甘草黄酮的抗抑郁作用及对海马脑区神经再生的保护作用 [J]. 药学报, 2012(12): 1612-1617.
- [15] Delgado P L. Depression: the case for a monoamine deficiency [J]. J Clin Psychiatry, 2000, 61(Suppl 6): 7-11.
- [16] Ding Y Q, Kaneko T, Nomura S, et al. Immunohistochemical localization of mu-opioid receptors in the central nervous system of the rat [J]. J Comp Neurol, 1996, 367(3): 375-402.
- [17] Richards E M, Mathews D C, Luckenbaugh D A, et al. A randomized, placebo-controlled pilot trial of the delta opioid receptor agonist AZD2327 in anxious depression [J]. Psychopharmacology (Berl), 2016, 233(6): 1119-1130.
- [18] Torregrossa M M, Isgor C, Folk J E, et al. The delta-opioid receptor agonist (+)BW₃₇₃U₈₆ regulates BDNF mRNA expression in rats [J]. Neuropsychopharmacology, 2004, 29(4): 649-659.
- [19] Basheer R, Strecker R E, Thakkar M M, et al. Adenosine and sleep-wake regulation [J]. Prog Neurobiol, 2004, 73(6): 379-396.
- [20] Fredholm B B, IJzerman A P, Jacobson K A, et al. International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and classification of adenosine receptors [J]. Pharmacol Rev, 2001, 53(4): 527-552.
- [21] 李玲, 万礼霞. 抑郁症中腺苷对ERK1/2影响的研究进展 [J]. 中国医疗前沿, 2010, 5(21): 21-23.
- [22] Hill S J, Ganellin C R, Timmerman H, et al. International Union of Pharmacology. XIII. Classification of histamine receptors [J]. Pharmacol Rev, 1997, 49(3): 253-278.
- [23] Brown R E, Stevens D R, Haas H L. The physiology of brain histamine [J]. Prog Neurobiol, 2001, 63(6): 637-672.
- [24] Haas H, Panula P. The role of histamine and the tuberomammillary nucleus in the nervous system [J]. Nat Rev Neurosci, 2003, 4(2): 121-130.
- [25] Millan M J. Serotonin 5-HT_{2C} receptors as a target for the treatment of depressive and anxious states: focus on novel therapeutic strategies [J]. Therapie, 2005, 60(5): 441-460.
- [26] 李苒, 高杉, 李琳, 等. 抑郁症发病机制的研究进展 [J]. 天津中医药, 2013, 30(2): 121-125.
- [27] 裴妙荣, 李慧峰. 一种抗抑郁药物组合物 [P]. 中国: CN104435298A, 2015-03-25.