

基于网络药理学的香附抗抑郁作用机制研究

贾红梅¹, 唐 策², 刘 欢³, 于 猛¹, 张宏武¹, 邹忠梅^{1*}

1. 中国医学科学院 北京协和医学院 药用植物研究所, 北京 100193

2. 成都中医药大学中医药创新研究院, 四川 成都 611137

3. 天津中医药大学, 天津 300193

摘要: **目的** 基于网络药理学方法研究香附多成分-多靶点-多途径的抗抑郁潜在作用机制。**方法** 通过中药系统药理学分析平台 (TCMSP) 数据库、文献挖掘和本实验室已有研究收集香附化学成分, 并依据类药原则进行筛选。使用 PhamMapper 和 DrugBank 数据库进行靶点预测和筛选, 通过 MAS 3.0 及 KEGG 通路注释分析香附抗抑郁效应化学成分的作用通路, 采用 Cytoscape 3.6.1 软件构建“化合物-核心靶点-通路”网络, 预测其抗抑郁药效成分及相关作用靶点。**结果** 香附中的 69 个化合物作用于 103 个靶点, 29 个核心靶点。构建的“化合物-核心靶点-代谢通路”网络预测发现, 香附中 48 个化学成分直接或间接作用于 15 个核心靶点, 8 条抑郁相关代谢通路, 主要涉及细胞过程、对应激的应答等生物过程, 通过调节黏附斑、神经营养因子、血管内皮生长因子 (VEGF)、促性腺激素释放激素 (GnRH)、NOD 样受体、胰岛素、趋化因子、ErbB 信号通路发挥抗抑郁作用。**结论** 网络药理学分析结果初步揭示了香附以多成分、多靶点、多通路的协同作用方式发挥抗抑郁效应机制。

关键词: 香附; 网络药理学; 抗抑郁; 作用靶点; 代谢通路; 黏附斑; 神经营养因子

中图分类号: R962.2

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2019) 01-0049-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.01.007

Exploration of mechanism of antidepressant of *Cyperus rotundus* based on network pharmacology

JIA Hongmei¹, TANG Ce², LIU Huan³, YU Meng¹, ZHANG Hongwu¹, ZOU Zhongmei¹

1. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100193, China

2. Innovative Institute of Chinese Medicine and Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

3. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To explore the antidepressant mechanism of *Cyperus rotundus* L. based on network pharmacology. **Methods** Compounds of *C. rotundus* was collected by retrieving through TCMSP database, the literatures mining, and existing research of laboratory. The ingredients selected as the research objects were screened according to the generic drug principle. PhamMapper and DrugBank database were then applied to predict the targets. MAS 3.0 software and KEGG pathways were used to annotate the information of targets. Cytoscape 3.6.1 track software was used to construct "ingredients-targets-pathways" network to predict the components and related targets related to antidepressant efficacy. **Results** Targets predicting analysis showed that 103 targets and 29 core targets were interacted with 69 compounds of *C. rotundus*. The network analysis indicated that 48 components directly or indirectly interacted with 15 core targets and 8 depression-related metabolic pathways. The above targets were mainly involved in cell processes, responses to stress, and other biological processes, which played an anti-depressive role by regulating the focal adhesion, neurotrophin, VEGF, GnRH, NOD-like receptor, insulin, chemokines, and ErbB signaling pathways. **Conclusion** The results of network pharmacology analysis preliminarily revealed that the mechanism of anti-depression effect of *Cyperus C. rotundus*

收稿日期: 2018-08-29

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81503230)

第一作者: 贾红梅 (1981—), 女, 博士, 助理研究员, 研究方向为中药及复方药效物质基础和作用机制研究。Tel: (010) 57833302

E-mail: hmjia@implad.ac.cn

*通信作者: 邹忠梅 Tel: (010) 57833290 E-mail: zmzou@implad.ac.cn

L. through was the synergistic effect of multiple components, multiple targets, and multiple pathways.

Key words: *Cyperus rotundus* L.; network pharmacology; antidepressant; targets; metabolic pathways; adhesion plaques; neurotrophin

香附为莎草科植物莎草 *Cyperus rotundus* L. 的干燥根茎,始载于《名医别录》,性平,味辛、微苦、甘,入肝、脾、三焦经,功能行气解郁,调经止痛,常用于肝郁气滞,胸胁、脘腹胀痛,胸脘痞闷等症状^[1]。抑郁症临床亦常见以上症状,故临床多配伍香附进行治疗。段艳霞等^[2]进行文献研究发现,香附作为单味药治疗中风后抑郁症的应用频数居于前10位,以其为首的理气药物应用频数达10.78%,以香附为主药的抗抑郁复方如柴胡疏肝散、越鞠丸等临床效果更为显著。王君明、周中流等^[3-4]研究发现,香附醇提物能够显著缩短小鼠悬尾和强迫游泳不动时间,明显升高小鼠大脑额叶皮质5-羟色胺和多巴胺含量。季宁平等^[5]研究发现,香附醋酸乙酯和石油醚提取部位能够通过降低血液中的血浆纤维蛋白原、降低血液黏度以达到活血化瘀、改善肝郁血瘀模型大鼠症候,具有行气疏肝功效。上述研究初步揭示了香附的抗抑郁作用,但其抗抑郁活性成分及作用机制尚不清楚。

网络药理学是基于系统生物学和网络理论原理,对生物系统开展网络分析,选取特定的信号节点,构建药物-靶点-疾病网络系统,探讨药物作用机制及多靶点药物分子设计。其从多靶点的角度将药物靶标和生物系统网络相结合,为中药的作用机制和活性成分发现提供了新的研究策略和思路^[6-7]。贾皓等^[8]应用网络药理学及分子对接方法,预测了远志抗阿尔茨海默病的有效成分有远志皂苷类,远志糖苷、远志灌木酮类等,其上述成分通过调节神经递质释放、突触传导与突触可塑性、细胞凋亡调控和磷酸化途径发挥抗阿尔茨海默效应。李静等^[9]应用网络药理学方法深入探讨了款冬花止咳化痰活性成分作用靶点,发现涉及白细胞介素-2、环氧合酶-2、人核糖核酸酶A3等18个靶点及信号转导-炎症-能量代谢等相关生物过程和代谢通路。吴丹等^[10]通过构建柴胡活性成分-作用靶点网络和蛋白相互作用网络,筛选获得15个抗抑郁活性成分,涉及50个作用靶点,主要涉及细胞过程、对应激的应答等生物过程,通过调节P13K-AKT、MAPK、Ras等信号通路发挥抗抑郁作用。综上所述,网络药理学研究方法可阐释中药整体、多成分、多靶点、多途径的协同作用机制,为中医药现代化研究提供科学依据。

香附具有确切的抗抑郁作用,但其抗抑郁活性

成分和作用机制尚不清楚。因此,本研究运用网络药理学方法对收集到的香附化学成分开展靶点预测,分析靶点-代谢通路相互作用关系,聚焦抑郁相关靶点及代谢通路,构建香附抗抑郁“化学成分-靶点-代谢通路”网络,为香附抗抑郁的药效物质基础和作用机制研究提供参考。

1 方法

1.1 软件与数据库

中药系统药理学分析平台(TCMSP, <http://lsp.nwu.edu.cn/index.php>, Version 2.3)、ChemBioDraw 2012 软件、Smiles 转换器(<https://cactus.nci.nih.gov/translate/>)、Molinspiration 数据库(<http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties?textMode=1>)、PharmMapper 数据库(<http://lilab.ecust.edu.cn/pharmmapper/index.php>)、UniProt KB 数据库(<https://www.uniprot.org/>)、String 数据库(<https://string-db.org/>)、Cytoscape 3.6.1 软件、DisGeNET 数据库(<http://www.disgenet.org/web/DisGeNET/menu/>)、DAVID 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/home.jsp>)。

1.2 香附化学成分的获取与筛选

以香附的化学成分为研究对象,整合课题组前期香附实验研究^[1]及查阅相关文献^[11],并通过TCMSP 数据库获得香附已知化学成分,使用ChemBioDraw 2012 软件绘制其化学成分结构,存储为MDL Molfile (*.mol) 格式。进一步依据“类药原则”对现有化学成分进行筛选,筛选依据为:相对分子质量(MW)≤500、氢键给体(nOHNH)≤5、氢键受体(nOH)≤10、脂水分配系数(miLogP)≤5^[12]。

1.3 靶点预测

将筛选得到的香附化学成分以MDL Molfile 格式导入 PharmMapper 服务系统进行潜在靶点预测分析,参数设置为:Generate Conformers: Yes; Maximum Generated Conformations: 100; Select Target Set: Human Protein Target Only; Number of Reserved Matched Targets: 100。提取每个化学成分对应的评分靠前10个靶点;并将获得的靶点名称以UniProt KB 数据库进行规范;限定物种:人;最终获得香附作用相关的蛋白与基因。

1.4 靶点相互作用及核心靶点的筛选

将获得的香附潜在作用靶点导入 String 数据库,限定物种为人,获得靶点的相互作用关系,结果

存储为TSV格式,保留文件中node1和node2信息并导入Cytoscape 3.6.1软件,对其进行网络中节点的拓扑特征分析,筛选网络当中的核心靶点。本研究过程中,连接度是一个关键的拓扑特征值,故以连接度(Degree) ≥ 2 倍中位数筛选核心靶点。再将核心靶点导入String数据库,将获得node1、node2和Combined score信息导入Cytoscape 3.6.1软件绘制核心靶点相互作用网络,并对其进行网络分析,将节点大小和颜色设置为反应Degree的大小,线条的粗细表示Combine score值的大小,最终获得蛋白质相互作用网络。

1.5 核心靶点类型归属

将“1.4”项中筛选获得的核心靶点依次导入DisGeNET数据库中,获取核心靶点类型信息(Protein Class),以明确香附作用核心靶点的疾病信息。

1.6 相关通路获取及网络构建

将筛选出的核心靶点信息导入DAVID数据库进行KEGG通路富集,设定 $P < 0.05$,获得的通路及与抑郁相关通路进行比对。最终根据化学成分、核心靶点以及抑郁相关通路的关系,建立相应的数据文件,采用Cytoscape 3.6.1软件构建“化学成分-靶点-代谢通路”网络,研究香附抗抑郁多成分、多靶点、多通路的作用。

2 结果

2.1 化合物的收集、筛选及靶点预测

香附主要含有挥发油类、黄酮类、生物碱、糖类和酚酸类等成分,其中挥发油以 α -香附酮为主要活性成分。整合课题组前期香附实验研究^[1]、查阅相关文献^[11],并通过TCMSP数据库获得香附化学成分104个。在靶点预测前,依据“类药原则”(MW ≤ 500 、nOHNH ≤ 5 、nOH ≤ 10 、miLogP ≤ 5)对其进行筛选,最终筛选获得 α -香附酮、咖啡酸、山柰酚、槲皮素等69个化合物。在PharmMapper数据库中提取每个化学成分对应评分靠前的10个靶点,合并去掉重复后共获得香附潜在作用靶点130个。

2.2 核心靶点的筛选及相互作用网络构建与分析

String数据库是一个构建靶点-靶点相互作用的数据库,可以预测靶点间功能的相关性,并构建靶点间的相互作用。本文将得到的130个香附潜在作用靶点导入String数据库中,获得靶点的相互作用,得到的关系文件导入Cytoscape软件,删除Degree < 2 倍中位数的靶点,将选择Degree ≥ 2 倍中位数的靶点作为核心靶点,并重新导入String数据库中,获得核心靶点的相互作用关系,导入Cytoscape软件绘制

核心靶点相互作用网络(图1)。如图1所示,节点表示核心靶点,边表示核心靶点之间的关系,该网络图共涉及29个节点,204个边。其中,Degree值越大,节点越大,颜色由绿变红。边的粗细表示Combine score,边越粗Combine score值越大。结果表明,香附中的化学成分作用于多个靶点,且靶点间相互作用、协同起效。

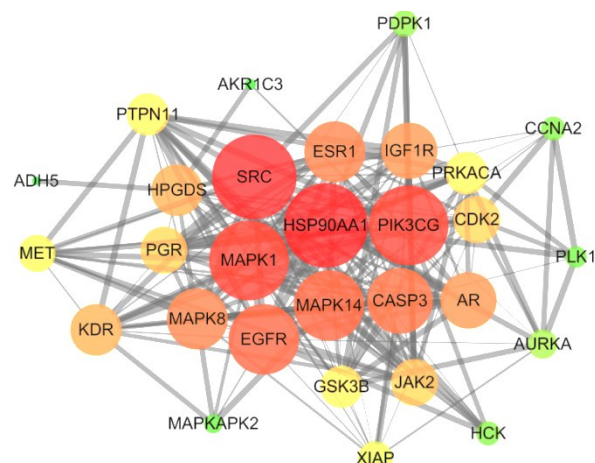


图1 香附的潜在作用核心靶点相互作用网络

Fig. 1 Potential core targets interaction network of *C. rotundus*

2.3 核心靶点类型归属

DisGeNET数据库是包含与人类疾病相关的基因和变体的平台。在基因和疾病关系中,该数据库一方面可以通过输入基因获取该基因相关的疾病信息,另一方面还可以通过输入疾病获取与该疾病相关的基因信息。将香附化学成分作用的29个核心靶点依次导入DisGeNET数据库,获取靶点对应的类型,见表1。结果发现,香附核心靶点主要涉及转录因子、受体、蛋白(转运蛋白、载体蛋白、细胞骨架蛋白、钙结合蛋白等)、酶(氧化还原酶、蛋白酶、激酶、水解酶、磷酸酶)等参与抑郁相关的发病过程。

2.4 香附“化学成分-靶点-通路”网络的构建

将筛选出的29个核心靶点信息导入DAVID数据库进行KEGG通路富集,设定 $P < 0.05$,发现MAPK1、MAPK8等15个靶点能富集到8条抑郁相关的通路上,而HPDGS、CDK2等14个靶点未能富集到这8条通路上,应用Cytoscape软件构建香附“化学成分-靶点-通路”网络,将未匹配到8条通路的靶点及相对应的化学成分删除,得到香附中 α -香附酮、咖啡酸、山柰酚、槲皮素等48个化学成分作用于15个靶点,再富集到8条抑郁相关代谢通路上,

表1 香附化学成分作用的核心靶点类型归属

Table 1 Classification of core targets interacted with chemical constituents from *C. rotundus*

序号	基因	核心靶点类型	序号	基因	核心靶点类型
1	PRKACA	无	16	SRC	转移酶;激酶
2	HPGDS	无	17	MAPK1	转移酶;激酶
3	EGFR	无	18	CCNA2	酶调制器
4	PLK1	无	19	XIAP	酶调制器
5	IGF1R	无	20	AKR1C3	氧化还原酶
6	KDR	无	21	ADH5	氧化还原酶
7	MET	无	22	HSP90AA1	伴侣蛋白
8	JAK2	转移酶;激酶	23	PTPN11	磷酸酶;水解酶
9	PIK3CG	转移酶;激酶	24	CASP3	蛋白酶;酶调制器;水解酶
10	HCK	转移酶;激酶	25	MAPKAPK2	细胞骨架蛋白;转移酶;激酶
11	CDK2	转移酶;激酶	26	ESR1	转录因子;受体;核酸结合蛋白
12	MAPK14	转移酶;激酶	27	AR	转录因子;受体;核酸结合蛋白
13	AURKA	转移酶;激酶	28	PGR	转录因子;受体;核酸结合蛋白
14	MAPK8	转移酶;激酶	29	PDPK1	转移/载体蛋白;转移酶;钙结合蛋白;激酶
15	GSK3B	转移酶;激酶			

详细见表2、图2。依据KEGG分析预测靶点的通路分布,如图3所示,预测的15个作用靶点中的8个靶点参与黏附斑(focal adhesion)代谢通路富集,6个靶点参与神经生长因子、血管内皮生长因子(VEGF)、

GnRH信号通路富集,5个靶点参与NOD-like受体(NLR)、胰岛素、趋化因子、ErbB信号通路富集。结果表明,香附多成分作用于多靶点、多通路,体现了香附多成分-多靶点相互协调共同调节的作用特点。

表2 香附48个化学成分信息列表

Table 2 Detail information of 48 compounds from *C. rotundus*

编号	名称	脂水分配系数	相对分子质量	氢键受体	氢键给体
1	α -蒎烯	3.54	136.24	0	0
2	isorotundene	4.57	204.36	0	0
3	圆柚酮	3.67	218.34	1	0
4	蒎烯	3.33	136.24	0	0
5	7-异丙烯基-1,4-二甲基-1,2,3,3a,4,5,6,7-八氢偶氮烯	5.00	204.36	0	0
6	甲氧苄呋素	2.30	230.22	4	0
7	(E)-葛蒲烯	4.31	202.34	0	0
8	(R)-4-萜品醇	2.60	154.25	1	1
9	1,8-桉树脑	2.72	154.25	1	0
10	4,7-二甲基-1-四氢萘酮	2.74	174.24	1	0
11	异长叶烯	4.70	204.36	0	0
12	菖蒲二烯	4.83	204.36	0	0
13	α -香附酮	3.74	218.34	1	0
14	β -香附醇	2.96	234.34	2	1
15	1,6-二甲基-4-丙基-2-萘酚	4.96	198.31	0	0
16	咖啡酸	0.94	180.16	4	3
17	水菖蒲烯	4.84	204.36	0	0
18	邻苯二酚	0.99	110.11	2	2
19	金圣草(黄)素	2.28	300.27	6	3
20	对聚伞花素	3.90	134.22	0	0

续表2

编号	名称	脂水分配系数	相对分子质量	氢键受体	氢键给体
21	香附醇	3.92	220.36	1	1
22	香附烯酮	3.50	218.34	1	0
23	氰戊烯	4.57	192.35	0	0
24	D-蒎烯	3.33	136.24	0	0
25	二羟基香橙烯	4.83	202.34	0	0
26	二甲基四硫化物	2.34	158.34	0	0
27	4,6-二烯基-3-桉叶酮	3.49	218.34	1	0
28	γ -二去氢菖蒲烯	4.30	200.32	0	0
29	愈创木烯	4.89	204.36	0	0
30	异莰术醇	3.75	234.34	2	1
31	异香附醇	3.87	220.36	1	1
32	异黄檀素	3.05	268.27	4	1
33	异鼠李亭	1.99	316.26	7	4
34	山柰酚	2.17	286.24	6	4
35	凯林昔	2.29	260.25	5	0
36	凯琳葡萄糖苷	-0.05	408.36	10	4
37	L-柠檬烯	3.62	136.24	0	0
38	木樨草素	1.97	286.24	6	4
39	莫斯塔酮	4.65	218.34	1	0
40	广藿香醇	3.94	222.37	1	1
41	槲皮素	1.68	302.24	7	5
42	rotundene	4.79	204.36	0	0
43	rotundenol	3.66	220.36	1	0
44	水杨酸	1.87	138.12	3	1
45	香附子烯	2.58	234.34	2	2
46	香附子烯乙酸乙酯	3.29	276.38	3	1
47	苏葛三醇	1.85	252.35	3	0
48	小麦黄素	2.30	330.29	7	3

3 讨论

本文应用网络药理学方法对香附抗抑郁作用机制进行初步研究,构建了香附“化学成分-靶点-代谢通路”网络,筛选获得48个抗抑郁潜在活性成分,作用于15个靶点,8条抑郁相关代谢通路,主要涉及细胞过程、对应激的应答等生物过程,通过调节黏附斑、神经营养因子、VEGF、GnRH、NLR、趋化因子、胰岛素、ErbB信号通路发挥抗抑郁作用,初步揭示了香附多成分、多靶点的协同抗抑郁作用特点。

KEGG通路富集分析发现,香附中41个成分作用的8个靶点(EGFR、PIK3CG、IGF1R、MAPK1、XIAP、MAPK8、SRC、KDR)富集于黏附斑代谢通路。黏附斑是由细胞膜外的黏附素、细胞膜上的整联蛋白和细胞内的细胞骨架蛋白等凭借其黏附作用(adherens junction)形成的,具有信号传递功能。细胞正是依靠“黏附斑”这种特殊结构将细胞嵌合

在体内正确位置,从而保持细胞的正常结构和发挥其正常功能。Hawi等^[13]对5种重度精神类疾病中钙黏蛋白基因发挥作用的研究中发现,钙黏蛋白基因在重度抑郁症的生物过程例如 cell-cell adhesion 和 adherens junction 中过表达,进而导致精神障碍的发生。本文研究发现,香附48个成分中的41个成分作用于黏附斑通路,其中7个化合物(编号9、10、12、14、24、29、47)同时作用于该条通路上的2个靶点。 α -香附酮(编号13)作为香附的主要成分,其作用靶点为MAPK8靶点。上述研究结果提示,香附及其主要成分 α -香附酮可能是通过影响局部黏附作用来影响黏附斑,进而改善抑郁导致的黏附斑通路异常,恢复细胞的正常结构和功能,产生抗抑郁效应。

KEGG通路富集分析发现,香附中36个成分作用的6个靶点(PIK3CG、MAPK1、MAPK14、

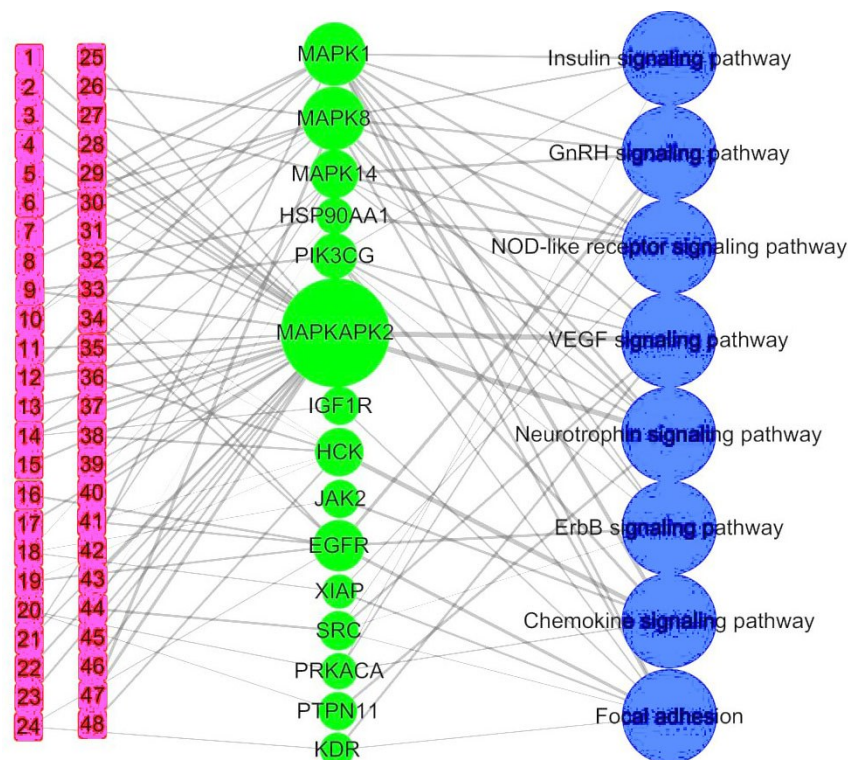


图2 香附“化学成分-作用靶点-作用通路”网络

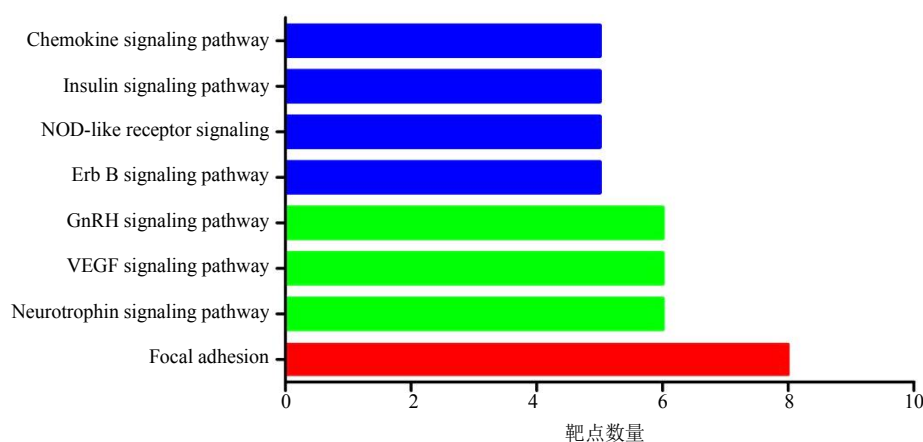
Fig. 2 “Components-targets-pathway” network of *C. rotundus*

图3 香附潜在抗抑郁靶点的KEGG通路富集分析

Fig. 3 Enriched KEGG pathways of potential antidepressive targets of *C. rotundus*

MAPK8、MAPKAPK2、PTPN11)富集于神经营养因子信号通路(neurotrophin signaling pathway)。神经营养因子是一类由神经支配的组织和星形胶质细胞产生的对中枢和外周神经系统均有营养活性的蛋白,它不仅参与中枢神经系统的发育,而且对脑神经元的存活、功能和可塑性也有重要作用^[14],在抑郁症的发病中也发挥了重要作用,其中关于MAPK1^[15]的研究较多。本文构建的香附“化学成分-靶点-代谢通路”网络显示,香附48个成分中的36个成分作用于神经营养因子信号通路,其中5个化合物(编号9、10、29、39、47)同时作用于该通路

上的2个靶点。 α -香附酮(编号13)作为香附的主要成分,其作用靶点为MAPK8靶点。上述研究结果提示,香附及其主要成分 α -香附酮通过作用于神经营养因子信号通路,起到中枢神经细胞保护作用,进而发挥抗抑郁疗效。

促性腺激素释放激素(GnRH)是由下丘脑分泌神经激素,刺激垂体腺中黄体生成素和卵泡刺激素的分泌,这两种激素反过来调节哺乳动物的卵巢和睾丸功能。GnRH信号通路在抑郁症中显示出显著的上调趋势,已有文献报道GnRH的变化会影响情绪,并可能导致情感障碍的发展,而性激素的替代

治疗可以改善人类的抑郁症状^[16-17]。本文构建的“化学成分-靶点-代谢通路”网络显示,香附48个化学成分中的20个成分通过作用于该通路上的EGFR、MAPK1、MAPK14、MAPK8、PRKACA、SRC靶点起效,进一步揭示了香附化学成分的潜在抗抑郁起效途径。

已有研究证实NLR、趋化因子、胰岛素、ErbB信号通路与炎症反应及免疫反应的调节密切相关^[18-19]。提示香附抗抑郁可能是通过调节NLR、趋化因子和胰岛素信号通路,发挥对炎症反应及免疫反应的调节作用而产生抗抑郁效应。

此外,本文构建的“化学成分-靶点-代谢通路”网络显示,用于网络药理学研究的香附48个化学成分中,有5个化学成分(化合物编号7、10、12、29、42)同时作用于上述8条抑郁相关代谢通路。值得关注的是化合物13为 α -香附酮,是香附挥发油中的主要成分,也是目前香附质量控制研究的指标性成分,其仅作用于8条抑郁相关代谢通路中的3条通路,提示香附中除 α -香附酮外尚可能有其他活性成分,有待进一步深入研究。

香附发挥抗抑郁作用主要通过以下2条途径:①参与黏着斑信号通路、神经营养因子信号通路、促性腺激素释放信号通路从而恢复细胞的正常结构和功能,改善神经元细胞的生长发育状况,抵制抑郁引发的神经元损伤;②调控NLR、ErbB和趋化因子等信号转导通路发挥对炎症反应及免疫反应的调节而产生抗抑郁效应。预测所得香附化学成分和抗抑郁靶点与已有文献报道结果吻合,表明基于网络药理学的化学成分筛选和靶点预测具有一定的准确性,初步揭示了香附的抗抑郁药效活性成分多靶点、多通路交互调控的作用特点,并为下一步深入研究香附抗抑郁药效物质基础和作用机制提供了方向。

参考文献

- [1] 徐燕,张正竹,邹忠梅. 香附的化学成分研究[J]. 中国药学杂志, 2010, 45(11): 818-821.
- [2] 段艳霞,李洁,史美育. 中药治疗中风后抑郁症用药规律探讨[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(6): 1419-1421.
- [3] 王君明,马艳霞,张蓓,等. 香附提取物抗抑郁作用研究[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(4): 779-781.
- [4] 周中流,尹文清,张华林,等. 香附化学成分研究[J]. 中草药, 2013, 44(10): 1226-1230.
- [5] 季宁平,周莉江,严鑫,等. 醋制香附不同提取部位对肝郁血瘀模型大鼠的影响[J]. 中药与临床, 2017, 8(2): 57-60.
- [6] 邢心睿,吕狄亚,柴逸峰,等. 网络药理学在中药作用机制中的研究进展[J]. 药实践杂志, 2018, 36(2): 97-102.
- [7] Zhang Y Q, Mao X, Guo Q Y, et al. Network pharmacology-based approaches capture essence of chinese herbal medicines [J]. Chin Herb Med, 2016, 8(2): 107-116.
- [8] 贾皓,庞晓丛,赵赢,等. 远志治疗阿尔茨海默病的网络药理学作用机制[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(4): 398-404.
- [9] 李静,高丽,高耀,等. 基于网络药理学的款冬花止咳化痰活性成分靶点探究[J]. 中草药, 2018, 49(1): 179-187.
- [10] 吴丹,高耀,向欢,等. 基于网络药理学的柴胡抗抑郁作用机制研究[J]. 药学报, 2018, 53(2): 210-219.
- [11] 陈志坚,胡璇,刘国道. 香附的化学成分及药理作用研究进展[J]. 安徽农业科学, 2017, 45(36): 113-115.
- [12] Ma X H, Lv B, Li P, et al. Identification of "multiple components-multiple targets-multiple pathways" associated with naoxintong capsule in the treatment of heart diseases using UPLC / Q-TOF-MS and network pharmacology [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2016, 2016: 9468087.
- [13] Hawi Z, Tong J, Dark C, et al. The role of cadherin genes in five major psychiatric disorders: A literature update [J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2018, 177(2): 168-180.
- [14] Cheng D, Murtaza G, Ma S Y, et al. In silico prediction of the anti-depression mechanism of a herbal formula (tiansi liquid) containing morinda officinalis and cuscutha chinensis [J]. Molecules, 2017, 22(10): 1614.
- [15] Sasaki K, El Omri A, Kondo S, et al. Rosmarinus officinalis polyphenols produce anti-depressant like effect through monoaminergic and cholinergic functions modulation [J]. Behav Brain Res, 2013, 238(1): 86-94.
- [16] Gormanns P, Mueller N S, Ditzgen C, et al. Phenome-transcriptome correlation unravels anxiety and depression related pathways [J]. J Psychiatr Res, 2011, 45(7): 973-979.
- [17] 高耀,高丽,高晓霞,等. 基于网络药理学的逍遥散抗抑郁活性成分作用靶点研究[J]. 药学报, 2015, 50(12): 1589-1595.
- [18] Wang Y, Jiang H L, Meng H, et al. Genome-wide transcriptome analysis of hippocampus in rats indicated that TLR / NLR signaling pathway was involved in the pathogenesis of depressive disorder induced by chronic restraint stress [J]. Brain Res Bull, 2017, 134: 195-204.
- [19] Tervaniemi M H, Katayama S, Skoog T, et al. NOD-like receptor signaling and inflammasome-related pathways are highlighted in psoriatic epidermis [J]. Sci Rep, 2016, 6: 22745.

