

巴戟天治疗抑郁症在整合药理学下的作用机制探索

郎霞, 张海虹, 李会芳*

山西中医药大学, 山西 晋中 030619

摘要: **目的** 运用中药整合药理学计算平台(TCMIP), 探索巴戟天治疗抑郁症的作用机制。**方法** 借助TCMIP, 检索巴戟天所含的化学成分信息; 通过网络药理学平台, 以“节点连接度”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; 在此基础上, 计算“节点连接度”“节点紧密度”和“节点介度”等3个拓扑结构特征值, 筛选出巴戟天治疗抑郁症的核心靶标; 基于基因本体数据库(GO)和KEGG通路数据库, 确定药物靶标基因所编码蛋白质的分子功能、细胞内定位及其所参与的生物学反应和通路, 再进一步构建“中药-成分-靶标-通路”多维关系网络。**结果** 测得巴戟天所含活性成分19个, 主要包括蒽醌类、多糖类、环烯醚萜苷类及其他成分; 筛选出巴戟天治疗抑郁症的3个核心靶标, 包括5-羟色胺受体2A、2B、2C(HTR2A、HTR2B、HTR2c); 结合富集计算, 预测巴戟天治疗抑郁症可能与氧化磷酸化、能量代谢、钙信号通路、心肌收缩、内分泌系统、循环系统、神经系统、感觉系统、细胞通讯等通路有关。**结论** 借助TCMIP, 发现巴戟天对抑郁症的干预作用可能与氧化磷酸化、能量代谢、钙信号通路、内分泌系统、循环系统、神经系统、感觉系统、细胞通讯等通路有关。

关键词: 整合药理学; 巴戟天; 抑郁症; 靶点; 信号通路

中图分类号: R962.2

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2019)01-0064-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.01.009

Mechanism of *Morinda officinalis* in treatment of depression based on integrative pharmacology

LANG Xia, ZHANG Haihong, LI Huifang

Shanxi University of Chinese Medicine, Jinzhong 030619, China

Abstract: **Objective** The integrated pharmacology platform was used to explore the mechanism of morinda in the treatment of depression. **Methods** With TCMIP, the chemical composition information of *M. officinalis* was retrieved. Taking the median of 2 times of "node connectivity" as the card value, the core node of the network of Chinese medicine target-disease gene interaction was selected. On this basis, three topological feature values such as "node connectivity" "node tightness" and "node interface" were calculated to screen out core targets for treating depression by *M. officinalis*. Based on GO and KEGG pathway databases, molecular functions, intracellular localization of proteins encoded by drug target genes and biological responses and pathways involved are determined. The multi-dimensional relationship network of "TCM-component-target-pathway" was further constructed. **Results** There were 19 active compounds, including anthraquinone, polysaccharides, iridoid glycosides and other compounds. Through the network pharmacology platform, three core targets for treating depression by halberd, including 5-hydroxytryptamine receptor 2A (HTR2A), 5-hydroxytryptamine receptor 2B (HTR2B) and 5-hydroxytryptamine receptor 2c (HTR2c). Combined with enrichment calculation, it was predicted that the treatment of depression by morinda may be related through such pathways as oxidative phosphorylation, energy metabolism, calcium signaling pathway, myocardial contraction, endocrine system, circulatory system, nervous system, sensory system and cell communication.

Key words: internet-based computation platform; *Morinda officinalis* How.; depression; targets; signaling pathways

巴戟天为茜草科双子叶植物巴戟天 *Morinda officinalis* How. 的干燥根, 巴戟天味甘、辛, 性微温, 归肾、肝经, 具有补肾阳、强筋骨、祛风湿之功效, 用于阳痿遗精、宫冷不孕、月经不调、少腹冷痛、风湿

收稿日期: 2018-09-03

第一作者: 郎霞(1993—), 硕士在读, 研究方向为中药药理及毒理学研究。Tel: 18435165258 E-mail: langxia122600@163.com

*通信作者: 李会芳, 博士, 副教授, 研究方向为中药药理及毒理学研究。Tel: 0351-3179903 E-mail: sunshine_613@163.com

痹痛、筋骨痿软等证^[1],其主要化学成分有:糖类、蒽醌类、环烯醚萜苷类、有机酸类、微量元素、氨基酸和甾醇类等^[2]。药理研究表明,巴戟天具有调节免疫功能、调节甲状腺功能、抗衰老、抗疲劳、增强记忆、抗肿瘤、促进骨生长及促进造血等作用,现代药理研究已从多方位、多角度对巴戟天进行探讨,表明巴戟天主要通过内分泌系统、免疫系统及神经系统等不同的途径发挥作用^[3],而且有研究发现,其水提取物巴戟天寡糖具有抗抑郁活性^[4]。

抑郁症是一种由多种原因导致的以持续情绪低落为主要症状的精神疾病,其临床表现多样^[5],抑郁症发病机制复杂,涉及多系统、多环节的功能失调,可表现为多种生物物质的动态平衡异常^[6]。但令人遗憾的是,抑郁症的病因至今尚不完全清楚,并且对于抑郁症的诊断还是以临床表现及量表作为其主要的诊断依据,尚缺乏实验诊断等客观指标。

近年研究发现,巴戟天具有多方面的药理作用,大大拓展了巴戟天的应用范围,然而其抗抑郁作用机制仍不明确。中药整合药理学计算平台(TCMIP, www.tcmip.cn),是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,构建平台^[7],该平台包含了4个权威数据库:中药方剂、中药材、中药成分和疾病/症状靶标数据库。通过平台建立“中药方剂-化学成分-作用靶标-疾病靶标”多维度的网络关联,从而有效揭示中药药效物质基础及其分子机制^[8]。本研究基于TCMIP平台,探索并构建巴戟天治疗抑郁症作用相关的分子机制网络,为进一步深入研究和新药开发提供一定的科学依据。

1 数据来源及方法

1.1 巴戟天化学成分库的构建

在TCMIP“中药材数据库”中,收集中药“巴戟天”的所有化学成分信息,建立巴戟天的化学成分数据库。

1.2 已知治疗抑郁症疾病靶标库的构建

在TCMIP“疾病/症状靶标数据库”中,以“depression”作为疾病或症状关键词检索,确定治疗抑郁症的疾病靶标。

1.3 巴戟天靶标预测

TCMIP利用Open Babel软件提取化学成分MACCS分子指纹,通过巴戟天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^[8],通过与FDA上市药物进行相似性打分(score $\geq$ 0.7),并提取作用靶标。

1.4 蛋白质-蛋白质相互作用信息(PPI)

TCMIP镶嵌了HAPPI、Reactome、HPRD、OPHID、PDZBase、In Act、MINT、DIP等数据库中PPI数据。通过该平台的PPI数据库,可直接获得巴戟天作用的潜在靶标与抑郁症靶标之间的PPI。

1.5 靶标网络构建与分析

TCMIP通过网络药理学分析模块,对巴戟天的潜在靶标与抑郁症相关基因之间的PPI信息计算网络拓扑特征值,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,计算“degree”“节点紧密度(closeness)”和“节点介度(betweenness)”3个拓扑结构特征值,从而筛选出巴戟天治疗抑郁症的关键网络靶标。

1.6 基因功能和通路富集分析

TCMIP基于基因本体数据库(gene ontology, GO)和KEGG通路数据库,确定药物靶标基因所编码蛋白质的分子功能、细胞内定位,及其所参与的生物学反应和通路。结合富集计算,获得巴戟天潜在靶标及其治疗抑郁症关键网络靶标的生物学功能及其所参与的通路。

2 结果

2.1 巴戟天化学成分及靶标预测

基于TCMIP相关数据库,共测得巴戟天的化学成分19个,主要包括蒽醌类、多糖类、环烯醚萜苷类及其他成分,基于上述成分,共预测出巴戟天的潜在作用靶标225个。通过对巴戟天潜在靶标进行基因功能分析,取P值排名前20得到候选靶标具有的功能信息见表1,可见其功能涉及线粒体电子传递、泛醌对细胞色素c的作用、线粒体呼吸链复合体III、氢离子跨膜转运、需氧呼吸、 α -淀粉酶活性、甾体硫转移酶活性、消化作用、对胰高血糖素的反应、3'-磷酸腺苷5'-磷酸盐代谢过程、蛋白质复合物结合、胞外体、胆盐硫转移酶活性等条目。对巴戟天候选靶标进行通路富集分析,取P值排名前20得到候选靶标参与的通路信息见表2,其涉及通路主要包括心肌收缩、氧化磷酸化、能量代谢、内分泌代谢疾病、循环系统、神经退化性疾病(帕金森症、阿尔茨海默症)、消化系统等通路。

Martins-de-Souza等^[9]研究发现,抑郁症患者的很多蛋白质都有异常,与之对应的生物学功能也都

表1 巴戟天候选靶标基因功能分析

Table 1 Candidate target gene function analysis of *M. officinalis*

ID	通路名称	靶标数目	P值
GO:0006122	线粒体电子传递, 泛醌对细胞色素c的作用	9	6.50×10^{-22}
GO:0008121	泛醌-细胞色素c还原酶活性	7	6.63×10^{-18}
GO:0005750	线粒体呼吸链复合体III	6	2.87×10^{-15}
GO:1902600	氢离子跨膜转运	7	4.95×10^{-11}
GO:0009060	需氧呼吸	5	2.36×10^{-9}
GO:0006119	氧化磷酸化	4	8.42×10^{-9}
GO:0005743	线粒体内膜	9	8.15×10^{-8}
GO:0030246	碳水化合物结合	6	1.33×10^{-6}
GO:0005746	线粒体呼吸链	3	2.40×10^{-6}
GO:0004556	α -淀粉酶活性	2	1.10×10^{-5}
GO:0050294	甾体硫转移酶活性	2	2.19×10^{-5}
GO:0034551	线粒体呼吸链复合体III组装	2	1.02×10^{-4}
GO:0070469	呼吸链	2	1.31×10^{-4}
GO:0007586	消化吸收	3	1.82×10^{-4}
GO:0033762	对胰高血糖素的反应	2	1.99×10^{-4}
GO:0050427	3'-磷酸腺苷5'-磷酸硫酸盐代谢过程	2	2.82×10^{-4}
GO:0032403	蛋白质复合物结合	4	1.06×10^{-3}
GO:0070062	细胞外小体	13	1.39×10^{-3}
GO:0005975	碳水化合物代谢过程	3	1.89×10^{-3}
GO:0047704	胆盐硫转移酶活性	1	1.94×10^{-3}

发生了改变,比如能量代谢(抑郁症患者能量代谢中的氧化磷酸化相关蛋白变化显著)、信号传导等。研究发现,在抑郁症动物模型中有16种蛋白质存在表达差异,根据功能不同可大致分为:突触胞吐、突触胞吞、细胞骨架、能量代谢和分子伴侣相关蛋白这5类。这些蛋白的差异进一步说明了抑郁症患者海马存在突触递质传递和可塑性方面的异常^[10]。还有研究发现,神经激肽的3种对应受体都可与G蛋白偶联,而其中的NK1受体拮抗剂可显著改善抑郁症状,而阻断NK1受体能增加大鼠脑内海马组织5-羟色胺(5-HT)的传递^[11],据推测这是其改善抑郁症症状的原因。

2.2 巴戟天治疗抑郁症的核心网络靶标

基于TCMIP平台中的PPI数据,构建巴戟天潜在靶标与疾病基因的相互作用网络。根据网络拓扑特征值计算,筛选出巴戟天治疗抑郁症的关键作用靶标,其中,抑郁症直接靶标有3个:5-羟色胺受体2A(HTR2A)、5-羟色胺受体2b(HTR2B)、5-羟色胺受体2c(HTR2C)。所有靶标见图1,图中节点的大小与degree值成正比关系。

有大量证据支持5-HT能神经传递降低与抑郁症发生有关^[12],5-HT是一种吲哚衍生物,最早在血清中发现,又名血清素,广泛存在于哺乳动物中,且在大脑皮层和神经突触内含量高,是一种抑制性神经递质^[13]。目前认为,5-HT受体在抑郁症的发病和抗抑郁药作用机制中起重要作用,5-HT₂受体在带状核、嗅结节、新皮质、梨状皮质及嗅前核表达丰富,在丘脑、海马区、脑干、延髓、小脑和脊髓则表达很低或没有表达^[14]。

慢性给予啮齿类动物不同种类的抗抑郁药能降低前额皮质5-HT_{2A}受体密度,抑郁症患者脑内5-HT_{2A}受体密度显著增加^[15]。在嗅球切除大鼠模型上,慢性给予5-HT_{2A}受体拮抗剂,在强迫游泳、蔗糖饮水测试、社交行为和开场活动检测中都表现出了抗抑郁作用^[16]。5-HT_{2A}受体拮抗剂和选择性5-HT再摄取抑制剂(SSRI)合用能增强SSRI的抗抑郁作用,这种作用可能与增加了细胞外5-HT的水平有关^[17]。5-HT_{2A}受体拮抗剂可能还通过调节其他神经递质的释放起到抗抑郁效果,如它能阻止大脑皮质多巴胺、谷氨酸盐的释放^[18]。

表2 巴戟天候选靶标作用通路分析

Table 2 Candidate target pathway analysis of *M. officinalis*

ID	条目	数目	P 值
hsa04260	心脏肌肉收缩	8	9.32×10^{-11}
hsa00190	氧化磷酸化	8	6.98×10^{-9}
hsa05012	帕金森氏症	8	1.24×10^{-8}
hsa04932	非酒精性脂肪肝	8	1.91×10^{-8}
#	能量代谢	8	3.01×10^{-8}
#	内分泌代谢疾病	9	3.68×10^{-8}
hsa05010	阿尔茨海默症	8	4.41×10^{-8}
hsa05016	亨丁顿舞蹈症	8	8.60×10^{-8}
#	循环系统	9	9.06×10^{-8}
#	神经退化性疾病	8	1.02×10^{-5}
hsa00500	淀粉与蔗糖的代谢	3	8.49×10^{-4}
#	碳水化合物代谢	5	4.21×10^{-3}
hsa00052	半乳糖代谢	2	4.85×10^{-3}
hsa04973	碳水化合物消化吸收	2	1.00×10^{-2}
hsa00520	氨基糖与核苷酸糖代谢	2	1.09×10^{-2}
hsa00524	布替罗星、新霉素的生物合成	1	1.69×10^{-2}
hsa00010	糖酵解/糖异生	2	2.08×10^{-2}
#	其他次生代谢物的生物合成	1	3.35×10^{-2}
#	消化系统	4	3.89×10^{-2}

#:大通路

#:Grand Path

5-HT_{2b}受体广泛分布于外周组织中。有研究发现,5-HT_{2b}受体在膀胱移行细胞癌中表达水平很高^[19]。5-HT_{2c}受体拮抗剂具有抗抑郁活性,阿戈美拉汀是5-HT_{2c}受体拮抗剂,它具有抗抑郁作用同时引起脑内特定区域多巴胺和去甲肾上腺素升高^[20]。同时也有研究报道,5-HT_{2c}受体激动剂在大鼠强迫游泳、社会应激模型、嗅球切除模型上也有抗抑郁作用^[21]。5-HT_{2c}受体激动剂、拮抗剂表现出相同的

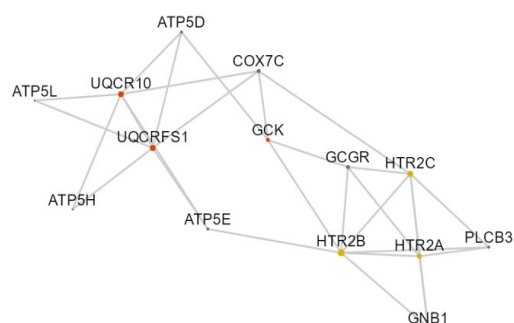
行为学结果可能有着不同的神经生化机制,激动剂可能通过直接激活突触后膜5-HT_{2c}受体起到抗抑郁效果;而拮抗剂可能通过促进其他神经递质(如去甲肾上腺素和多巴胺)的释放起到抗抑郁效果^[22]。HTR2A、HTR2B、HTR2C 3个靶标与巴戟天治疗抑郁症有着紧密联系。

2.3 巴戟天治疗抑郁症关键网络靶标的GO功能分析

巴戟天治疗抑郁症关键网络靶标的GO功能富集分析结果见表3。巴戟天治疗抑郁症关键网络靶标的GO功能主要涉及线粒体ATP合成耦合质子转运、线粒体质子转运ATP合成酶复合体、磷脂酰肌醇生物合成过程的正调节、转运体活性、ATP生物合成过程、5-HT结合、质子转运ATP合成酶活性及其旋转机制等多个条目。GO功能分析推测抑郁症可能与内分泌系统、神经系统有关。

2.4 巴戟天治疗抑郁症关键网络靶标的KEGG通路富集分析

巴戟天治疗抑郁症关键网络靶标的KEGG通路富集分析结果见表4。巴戟天治疗抑郁症关键网络靶标主要涉及氧化磷酸化、能量代谢、5-HT能突



红色-潜在靶标;黄色-直接靶标;灰色-其他靶标

Red - Potential Target; Yellow - Direct Target; Grey - Other Target

图1 巴戟天治疗抑郁症的候选靶标网络

Fig. 1 Candidate target network of *Morinda officinalis* How. for depression

表3 巴戟天治疗抑郁症关键网络靶标的GO功能富集分析

Table 3 GO network enrichment analysis of key network targets of *M. officinalis* for depression

ID	GO 功能	靶标数目	P 值
GO:0042776	线粒体 ATP 合成耦合质子转运	4	1.05×10^{-9}
GO:0005753	线粒体质子转运 ATP 合成酶复合物	4	1.62×10^{-9}
GO:0010513	磷脂酰肌醇生物合成过程的正调节	3	1.71×10^{-9}
GO:0022857	转运体活性	4	4.04×10^{-9}
GO:0006754	ATP 生物合成过程	4	6.41×10^{-9}
GO:0051378	5-HT 结合	3	3.58×10^{-8}
GO:0046933	质子转运 ATP 合成酶活性及其旋转机制	3	1.22×10^{-7}
GO:0007210	5-HT 受体信号通路	3	2.38×10^{-7}
GO:0004993	G 蛋白偶联 5-HT 受体活性	3	2.89×10^{-7}
GO:0005743	线粒体内膜	6	5.31×10^{-7}
GO:0007208	磷脂酶 C 激活 5-羟色胺受体信号通路	2	6.14×10^{-7}
GO:0071886	1-(4-碘-2,5-二甲氧基苯基)丙烷-2-胺结合	2	6.14×10^{-7}
GO:0051209	游离钙离子在胞浆中的释放	3	2.52×10^{-6}
GO:0000275	线粒体质子转运 ATP 合成酶复合物, 催化核心 F(1)	2	3.68×10^{-6}
GO:0016887	三磷酸腺苷酶活性	4	6.04×10^{-6}
GO:1902600	氢离子跨膜转运	3	2.08×10^{-5}
GO:0005750	线粒体呼吸链复合体 III	2	2.20×10^{-5}
GO:0050795	行为规范	2	2.20×10^{-5}
GO:0008121	泛醌-细胞色素 c 还原酶活性	2	2.75×10^{-5}
GO:0008144	药物结合	3	3.26×10^{-5}

表4 巴戟天治疗抑郁症关键靶标通路富集分析

Table 4 Key target pathway enrichment analysis of *M. officinalis* for depression

ID	通路	数目	P 值
hsa00190	氧化磷酸化	7	2.99×10^{-9}
#	能量代谢	7	1.09×10^{-8}
hsa05010	阿尔茨海默病	7	1.54×10^{-8}
hsa05016	亨丁顿舞蹈症	7	2.79×10^{-8}
hsa05012	帕金森症	6	2.11×10^{-7}
#	神经退化性疾病	7	2.06×10^{-6}
hsa04726	5-羟色胺能突触	5	2.22×10^{-6}
hsa04540	细胞缝隙连接	4	2.55×10^{-5}
hsa04750	炎症介质对色氨酸通道的调节作用	4	3.88×10^{-5}
hsa04020	钙信号通路	4	3.95×10^{-4}
hsa04260	心肌收缩	3	4.92×10^{-4}
#	内分泌代谢疾病	4	1.12×10^{-3}
#	循环系统	4	1.65×10^{-3}
hsa04080	神经活性配体-受体相互作用	4	1.94×10^{-3}
#	神经系统	5	2.07×10^{-3}
hsa04932	非酒精性脂肪肝	3	3.32×10^{-3}
#	感觉系统	5	3.66×10^{-3}
#	细胞通讯	4	8.94×10^{-3}
hsa00524	布替罗星、新霉素的生物合成	1	1.03×10^{-2}
hsa04911	胰岛素分泌	2	1.32×10^{-2}

触、缝隙连接、炎症介质对色氨酸通道的调节作用、钙信号通路、循环系统、神经系统、感觉系统、内分泌系统等通路。

蔡兵^[23-24]的研究中表明巴戟天主要通过作用5-HT神经系统来发挥其抗抑郁作用,部分提取物对多巴胺神经系统也有作用。

Li^[25]研究表明,巴戟天寡糖可防止皮质酮所致的PC12神经细胞损伤,上调皮质酮处理后的PC12细胞神经生长因子mRNA表达,推测巴戟天寡糖抗抑郁的机制可能与引起神经营养因子的表达升高、对神经细胞发挥保护作用相关。

另有研究表明,在抑郁症发生中,多种神经递质或激素通过下丘脑-垂体-外周内分泌腺系统的功能,影响下游器官功能^[26],而且甲亢患者抑郁症的复发率要高于非甲亢患者^[27]。这些都表明抑郁症的发生涉及到神经系统及内分泌系统。

2.5 巴戟天治疗抑郁症的“中药-成分-靶标-通路”多维网络分析

利用TCMIP平台的网络药理学计算模块,本研究构建了巴戟天治疗抑郁症的“中药-成分-靶标-通路”多维网络,见图2。结果表明,巴戟天治疗抑郁症的作用机制主要与3种化合物成分相关联,主要集中于糖类。其中巴戟天寡糖^[28]已被体外实验证实,能够显著增加大鼠海马脑区脑源性神经营养因

子(BDNF)、p-GSK-3 β 及GluR1、突触后致密蛋白95(PSD95)、Synapsin 1表达,通过调节神经营养通路中关键节点而发挥抗抑郁作用。还有研究表明,巴戟天寡糖不仅能够阻止高浓度皮质酮对PC12细胞的损伤,且能够使大鼠前脑皮层神经生长因子(NGF)、BDNF及海马BDNF mRNA表达增高^[29],而BDNF是促进海马齿状回神经细胞再生的关键因子。同时动物模型研究显示,巴戟天寡糖具有明确的抗抑郁作用,其中部分单体成分能使小鼠脑内5-HT及其代谢产物5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)的含量增加^[23]。此外,从关键靶标与作用通路可以看出,巴戟天治疗抑郁症主要作用于GSK激酶、细胞色素b-c1复合物亚基9(UQCR10)、线粒体细胞色素b-c1复合物亚基(UQCRFS1)等,涉及循环系统、神经系统、能量代谢等。推测该药通过氧化磷酸化、能量代谢、钙信号通路、心肌收缩、内分泌系统、循环系统、神经系统、感觉系统、细胞通讯等延缓抑郁症发生发展。

3 讨论

本文通过TCMIP V1.0版本,基于中医药“整体观念”和现代“整合药理学”思路,预测中药“化学成分群-ADME过程-生物活性”之间关联并对其结果进行整合,在此基础上建立了巴戟天成分-抑郁症靶点-疾病网络,并基于整合药理学方法预测了巴戟天

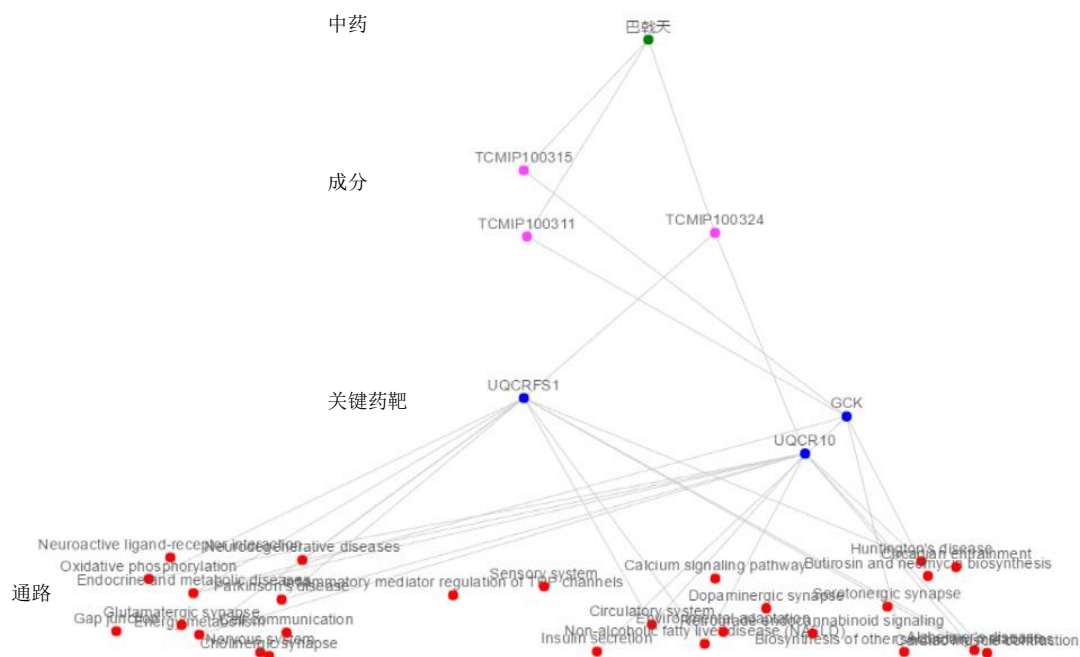


图2 巴戟天治疗抑郁症的“中药-成分-靶标-通路”多维网络关系图

Fig. 2 “Chinese medicine-composition-target-pathway” multidimensional network diagram of *M. officinalis* for depression

治疗抑郁症的有效成分及其潜在作用靶点,体现了中药多成分、多靶点、协同作用的特点^[30]。

本研究借助TCMIP,发现巴戟天对抑郁症的干预作用可能与氧化磷酸化、能量代谢、钙信号通路、内分泌系统、循环系统、神经系统、细胞通讯等通路有关。本研究的结果可为进一步系统地开展巴戟天治疗抑郁症的基础实验研究及其临床应用研究提供理论依据。TCMIP有望用于虚拟筛选其他中药的有效成分及其潜在作用靶点,从而有助于揭示其物质基础和分子作用机制。

参考文献

- [1] 中国药典[S]. 一部. 2010.
- [2] 吴凌凤, 曾令杰. 巴戟天化学成分与质量控制研究进展[J]. 广东药学院学报, 2012, 28(1): 98-101.
- [3] 陈彩英, 詹若挺, 陈蔚文. 巴戟天的药理研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2009, 20(3): 291-293.
- [4] 邹连勇, 张鸿燕. 巴戟天寡糖抗抑郁作用的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2012, 21(16): 1889-1891, 1945.
- [5] 杨钦焱, 周敏, 罗春琼, 等. 抑郁症的诊断研究进展[J]. 国际精神病学杂志, 2014, 41(2): 100-102.
- [6] 唐亚梅, 陈春梅, 刘勇. CUMS抑郁模型大鼠脑组织DA、5-HT及其代谢产物的浓度变化[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2012, 9(3): 57-60, 64.
- [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] 许海玉, 刘振明, 付岩, 等. 中药整合药理学计算平台的开发与应用[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(18): 3633-3638.
- [9] Martins-de-Souza D, Guest P C, Harris L W, et al. Identification of proteomic signatures associated with depression and psychotic depression in post-mortem brains from major depression patients[J]. Transl Psychiat, 2012, 2: e87.
- [10] 苑杰, 严辞, 刘昊, 等. 抑郁症生物标志物研究进展[J]. 国际精神病学杂志, 2015, 42(2): 103-107.
- [11] Blier P, Gobbi I G, HaddJerri N, et al. Impact of substance P receptor antagonism on the serotonin and norepinephrine systems: relevance to the antidepressant/anxiolytic response[J]. J Psychiatry Neurosci, 2004, 29(3): 208-218.
- [12] Elhwuegi A S. Central monoamines and their role in major depression[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2004, 28(3): 435-451.
- [13] Blier P, Ward N M. Is there a role for 5-HT_{1A} agonists in the treatment of depression[J]. Biol Psychiatry, 2003, 53(3): 193-203.
- [14] 刘效巍. 5-羟色胺受体与抑郁症[J]. 临床精神医学杂志, 2002, 12(6): 375-376.
- [15] Shelton R C, Sanders-Bush E, Manier D H, et al. Elevated 5-HT_{2A} receptors in postmortem prefrontal cortex in major depression is associated with reduced activity of protein kinase A[J]. Neuroscience, 2009, 158(4): 1406-1415.
- [16] Pandey D K, Mahesh R, Kumar A A, et al. A novel 5-HT_{2A} receptor antagonist exhibits antidepressant-like effects in a battery of rodent behavioural assays: approaching early-onset antidepressants[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2010, 94(3): 363-373.
- [17] Boothman L J, Mitchell S N, Sharp T. Investigation of the SSRI augmentation properties of 5-HT₂ receptor antagonists using *in vivo* microdialysis[J]. Neuropharmacology, 2006, 50(6): 726-732.
- [18] Pehek E A, Nocjar C, Roth B L, et al. Evidence for the preferential involvement of 5-HT_{2A} serotonin receptors in stress- and drug-induced dopamine release in the rat medial prefrontal cortex[J]. Neuropsychopharmacology, 2006, 31(2): 265-277.
- [19] 周航宇, 姜淮芜, 王明佳. 5-羟色胺及其受体研究进展[J]. 山东医药, 2014, 54(12): 90-93.
- [20] Goodwin G M, Emsley R, Rembry S, et al. Agomelatine prevents relapse in patients with major depressive disorder without evidence of a discontinuation syndrome: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. J Clin Psychiatry, 2009, 70(8): 1128-1137.
- [21] Rosenzweig-Lipson S, Sabb A, Stack G, et al. Antidepressant-like effects of the novel, selective, 5-HT_{2C} receptor agonist WAY-163909 in rodents[J]. Psychopharmacology (Berl), 2007, 192(2): 159-170.
- [22] Dekeyne A, Mannoury la Cour C, Gobert A, et al. S₃₂₀₀₆, a novel 5-HT_{2C} receptor antagonist displaying broad-based antidepressant and anxiolytic properties in rodent models[J]. Psychopharmacology (Berl), 2008, 199(4): 549-568.
- [23] 蔡兵, 崔承彬, 陈玉华, 等. 巴戟天中菊淀粉型低聚糖类单体成分对小鼠的抗抑郁作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 1996, 10(2): 109-111.
- [24] 蔡兵, 崔承彬, 陈玉华, 等. 中药巴戟天抗抑郁作用的大小鼠模型三级组合测试评价[J]. 解放军药学报, 2005, 21(5): 321-325.
- [25] Li Y F, Liu Y Q, Yang M, et al. The cytoprotective effect of inulin-type hexasaccharide extracted from *Morinda officinalis* on PC12 cells against the lesion induced by corticosterone[J]. Life Sci, 2004, 75(13): 1531-1538.
- [26] Swaab D F, Bao A M, Lucassen P J. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration[J]. Ageing Res Rev, 2005, 4(2): 141-194.

- [27] Thomsen A F, Kvist T K, Andersen P K, et al. Increased risk of affective disorder following hospitalisation with hyperthyroidism - a register-based study [J]. *Eur J Endocrinol*, 2005, 152(4): 535-543.
- [28] 徐德峰, 宓为峰, 张素贞, 等. 巴戟天寡糖抗抑郁作用机制研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(15): 1539-1542.
- [29] 李云峰, 杨明, 赵毅民, 等. 巴戟天寡糖对皮质酮损伤的PC12细胞的保护作用 [J]. *中国中药杂志*, 2000, 25(9): 551.
- [30] 赵振营, 李亚卓, 于飞, 等. 溃疡性结肠炎中药组方规律及整合药理学分子机制探索 [J]. *中草药*, 2018, 49(13): 3042-3050.