

基于 Arrowsmith 工具探讨逍遥散抗抑郁作用机制

高 耀^{1,2}, 许 腾^{1,2}, 周玉枝^{1,2}, 高晓霞^{1,2}, 田俊生^{1,2*}, 秦雪梅^{1,2*}

1. 山西大学 中医药现代研究中心, 山西 太原 030006

2. 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: 采用文献关联检索工具 Arrowsmith 从理论层面探讨逍遥散及其单味药抗抑郁的现代药理机制。利用 Arrowsmith 进行关联文献的检索和发现, 从逍遥散单味药、整体复方及共有关联词对文献结果进行分析整理, 借助 Cytoscape 绘图软件对逍遥散组成药材与抗抑郁作用机制进行关联性分析。逍遥散中不同的单味药可能通过调节 TLR4、TRPV1、Caspase-3、PPARG、COX-2、NRF2、PI3K、ERK1、MAPK、p38 MAPK 等靶点, 涉及神经-内分泌-免疫等关键通路影响焦虑、束缚应激、脾虚、学习记忆等发挥抗抑郁作用。逍遥散抗抑郁的关键作用部位在海马区。逍遥散抗抑郁作用体现了中药多成分、多靶点、多途径的作用特点。通过 Arrowsmith 工具检索分析为深入阐释逍遥散抗抑郁作用机制提供科学依据, 为中药复方研究提供研究方向和思路。

关键词: 逍遥散; 柴胡; 白芍; 当归; 抑郁症; Arrowsmith 工具

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)14-3484-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.14.032

Study on mechanism of Xiaoyao Powder antidepressant based on Arrowsmith tool

GAO Yao^{1,2}, XU Teng^{1,2}, ZHOU Yu-zhi^{1,2}, GAO Xiao-xia^{1,2}, TIAN Jun-sheng^{1,2}, QIN Xue-mei^{1,2}

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

2. Shanxi Key Laboratory of Active Constituents Research and Utilization of TCM, Taiyuan 030006, China

Abstract: Using the literature retrieval tool Arrowsmith to explore the possible modern medical mechanisms of Xiaoyao Powder and single herb in the treatment of depression from the theoretical level. The related literature retrieval tool Arrowsmith was used to search and find the associated literature. The results were analyzed and summarized from the single drug, compound of Xiaoyao Powder, and common key terms. Correlation analysis between the composition of Xiaoyao Powder and the mechanism of antidepressant effect by Cytoscape tool. The results showed that different single drugs in Xiaoyao Powder may affect the nerve-endocrine-immune and other key pathways by regulating TLR4, TRPV1, Caspase-3, PPARG, COX-2, NRF2, PI3K, ERK1, MAPK, p38 MAPK, and other targets. Anxiety, restraint stress, spleen deficiency, learning, and memory play an antidepressant role. The main acting site of Xiaoyao Powder anti-depression is in the hippocampus. The antidepressant effect of Xiaoyao Powder embodies the characteristics of multi-component, multi-target and multi-pathway of traditional Chinese medicine. Through Arrowsmith search, this study provides a scientific basis for further elucidating the mechanism of antidepressant effect of Xiaoyao Powder, and provides research directions and ideas for the research of traditional Chinese medicine compound prescription.

Key words: Xiaoyao Powder; *Bupleuri Radix*; *Angelicae Sinensis Radix*; *Paeoniae Radix Alba*; depression; Arrowsmith tool

抑郁症是以情绪异常低落为主要临床表现的精 其危害已引起全世界医药卫生界的重视^[1]。对个人而
神疾病, 具有发病率、复发率、致残率高等特点, 言, 其年患病率为 6.6%, 而终身患病率高达 16.2%^[2]。

收稿日期: 2019-03-01

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项 (2017ZX09301047); 山西省科技重点研发计划项目 (201603D3113013); 山西省科技重点研发计划项目 (201603D321077); 山西省自然科学基金项目 (201701D121137); 山西省重点实验室资助项目 (201605D111004); 山西省科技创新重点团队资助项目 (201605D131045-18); 山西省研究生教育创新项目 (2017JD02)

作者简介: 高 耀 (1990—), 男, 博士研究生, 研究方向为中药网络药理学。Tel: 18734823114 E-mail: 18734823114@163.com

***通信作者** 秦雪梅, 女, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药精神神经药理研究和中医药代谢组学研究。

Tel: (0351)7018379 E-mail: qinxm@sxu.edu.cn

田俊生 (1980—), 男, 副教授, 研究方向为中药药理学。Tel: (0351)7019297 E-mail: jstian@sxu.edu.cn

抑郁症的发病机制和病理变化众多，主要涉及炎症反应学说、单胺类神经递质、下丘脑-垂体-肾上腺（HPA）轴功能失调学说等，各个学说相互交叉，从不同角度论证抑郁症发病机制复杂的特点。目前单一的机制尚不能完全揭示抑郁症的发病机制。

逍遥散出自宋代《太平惠民和剂局方》，由柴胡、白芍、当归、炒白术、茯苓、炙甘草、生姜、薄荷组成，是治疗抑郁症的经典名方之一，具有疏肝解郁、养血健脾的功效。实验研究和临床应用均表明逍遥散抗抑郁效果确切^[3-4]。目前逍遥散中抗抑郁成分有 3 大类共计 12 种，分别为黄酮类成分（柴胡中的槲皮素、山柰酚，甘草中的甘草苷、异甘草苷、异甘草素）、萜类成分（柴胡中的三萜类成分柴胡皂苷 A、柴胡皂苷 D，甘草中的三萜类成分甘草酸，芍药中的单萜类成分芍药苷、芍药内酯苷）、苯丙素类成分（当归中的阿魏酸；生姜中的姜黄素）^[5]。此外还有很多潜在的活性成分。由于抑郁症本身的病因、病机比较复杂，逍遥散组成较多，成分复杂，具有“多成分、多靶点、多通路”的作用特点，其作用机制较为复杂。目前对逍遥散抗抑郁的作用机制尚未完全阐明，需着眼于多层面和角度深入研究。

由于生物医学领域“大数据”信息量庞大，伴随着科学技术发展各个学科之间的分化与分支逐渐变得越来越细，不同学科之间的隔离也不断加重，这一状况是科学进步的必然结果，同样中医药领域也是如此。这种情况下，以大量的文献数据集为基础，通过关联规则进行知识发现的研究工具应运而生，其中 Arrowsmith 是一种通过关联法则进行知识发现的检索工具，最早是由美国芝加哥大学情报学教授 Swanson 在 20 世纪 80 年代基于非相关文献的知识发现学说所创立的^[6]，这一工具很好地在国内

外生物医学研究中得到了广泛的关注与应用，特别是在确定复杂性疾病的病因、药物的副作用等方面为临床或实验研究提供了线索与思路，部分研究结果已经得到证实^[7-8]。因此，采用非相关文献的知识发现工具探讨逍遥散及单味药治疗抑郁症的作用机制具有重要意义。

基于逍遥散及其单味药有效成分在抑郁症的应用背景及 PubMed 数据库中关于抑郁症病理生理及药物应用方面积累的文献研究成果，本研究在文献研究的基础上利用非相关文献的知识发现工具 Arrowsmith 来探讨逍遥散及其单味药治疗抑郁症的现代药理机制，为深入阐释逍遥散抗抑郁作用机制提供科学依据，为中药复方研究提供新的方向和思路。

1 利用 Arrowsmith 进行文献检索

通过网址 http://arrowsmith.psych.uic.edu/arrowsmith_uic/index.html 进入 Arrowsmith 的在线检索界面，选取文献资料的时间截至 2018 年 5 月 16 日（Job Id: 13034）。A 集合主题检索词为逍遥散或单味药，例如柴胡（“*Radix Bupleuri*”或“*chaihu*”），C 集合主题检索词为抑郁症（“*depressive disorder*”或“*depression*”），统计检索结果 A 集合文献数量和 C 集合数量。然后使用 Arrowsmith 工具对 A 集合和 C 集合进行连接后形成的 B 集合关联词，为了剔除非相关领域的主题词在分类筛选项目点选 activities & behaviors、anatomy、chemicals & drugs、genes & molecular sequences、gene & protein names、physiology 主题后剩下关联词。按照相关度的高低排列，统计相关度排序前 20（即有密切关联关系）的词。利用 Arrowsmith 进行文献检索，相关的统计信息见表 1。

表 1 Arrowsmith 工具检索信息
Table 1 Retrieve information list using Arrowsmith

Job Id	主题检索词	A 集合文献数	C 集合文献数	关联词数	筛选关联词数	有密切关联词数
11670	<i>Radix Bupleuri</i> or <i>chaihu</i> (CH)	179	25 000	917	303	85
129031	<i>Radix Angelicae Sinensis</i> or <i>danggui</i> (DG)	388	25 000	1 984	604	59
13034	<i>Radix Paeoniae Alba</i> or <i>baishao</i> (BS)	213	25 000	1 168	375	73
13226	<i>Rhizoma Atractylodis Macrocephalae</i> or <i>baizhu</i> (BZ)	148	25 000	1 051	333	69
133711	<i>Radix Glycyrrhizae</i> or <i>gancao</i> (GC)	484	25 000	2 253	805	188
13509	<i>Herba Menthae</i> or <i>bohe</i>	179	25 000	1 059	309	30
136193	<i>Poria</i> or <i>fuling</i> (FL)	841	25 000	3 851	1 206	275
133172	<i>Rhizoma Zingiberis Recens</i> or <i>shengjiang</i> (SJ)	28	25 000	234	70	9
13759	<i>Xiaoyaosan</i> (XYS)	38	25 000	209	77	27

2 文献检索结果的综合分析

通过对逍遥散单味药的关联词进行排序, 选择排名靠前的关联词进行分析, 筛选逍遥散或其单味药至少 2 个以上的关联性, 利用 Cytoacape 软件对逍遥散及其单味药与抑郁症的关键关联词进行可视化, 综合分析逍遥散与抑郁症的共有关联词。

2.1 单味药与抑郁症分析

2.1.1 柴胡与抑郁症分析 柴胡具有疏散退热、舒肝解郁、升举阳气等作用。柴胡抗抑郁关联词(基因或蛋白)有 Toll 样受体 4 (TLR4)、p38-丝裂原活化蛋白激酶 (p38 MAPK)、MAPK、白细胞介素-6 (IL-6), 见表 2。目前报道柴胡抗抑郁的活性成分有柴胡皂苷 A、柴胡皂苷 D、槲皮素和山柰酚^[5]。

周岩等^[8]利用 Arrowsmith 进行关联文献的检

索, 发现柴胡治疗抑郁症效果可能与生长因子、脑源性神经营养因子有关, 起作用区域可能在大脑海马 CA1 区。柴胡皂苷 A 为君药柴胡有效成分之一, 1.25 mg/L 柴胡皂苷 A 可显著抑制谷氨酸 (Glu) 激活的星形胶质细胞 $[Ca^{2+}]$ 升高和 IL-6 释放^[9]。12.5 $\mu\text{mol/L}$ 柴胡皂苷 A 能够对 MAPK 和核转录因子- κB (NF- κB) 信号通路发挥抗抑郁作用^[10]。柴胡皂苷 D 可明显引起人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞一氧化氮 (NO) 表达量减少和 JNK 蛋白磷酸化水平的提高^[11]。槲皮素能够抑制促肾上腺皮质激素释放因子 (CRF) mRNA 的表达, 发挥抗抑郁活性^[12]。

综上所述, 柴胡治疗抑郁症的药理机制主要体现在海马 CA1 区通过调节 TLR4、p38 MAPK、MAPK、IL-6 等发挥抗抑郁作用。

表 2 柴胡抗抑郁症相关度排名前 20 位的关联词

Table 2 Related words of top 20 relevancy of *Bupleuri Radix* and antidepressant

序号	相关度	关联词	序号	相关度	关联词
1	0.99	TLR4	11	0.99	CA1
2	0.99	quadrupole time flight	12	0.99	autophagy
3	0.99	liquid chromatography tandem	13	0.99	acupoint
4	0.99	expression hippocampus	14	0.98	anxiolytic effect
5	0.99	p38 MAPK	15	0.98	methadone buprenorphine
6	0.99	buprenorphine naloxone	16	0.98	TCM
7	0.99	receptor modulator	17	0.98	essential oil
8	0.99	MAPK	18	0.98	IL-6
9	0.99	buprenorphine	19	0.97	event related
10	0.99	erectile	20	0.97	anxiolytic

2.1.2 当归与抑郁症分析 当归具有补血活血、调经止痛、润肠通便之功效。当归在抑郁症治疗中具有补血以养肝、活血以通心脉、通便以利肠腑的作用。当归抗抑郁关联词(基因或蛋白)有蛋白激酶 B (Akt)、磷脂腺肌醇-3-激酶 (PI3K)、血管内皮生长因子 (VEGF)、IL-6、细胞外信号调节激酶 1 (ERK1)、环加氧酶-2 (COX-2)、NF-E2 相关因子 2 (NRF2)、缺氧诱导因子-1 (HIF-1)、p38 MAPK, 见表 3。目前报道当归抗抑郁的活性成分有阿魏酸和藁本内酯^[5]。阿魏酸上调神经生长因子 (NGF) 和脑源性神经营养因子 (BDNF)^[13]; 藁本内酯抑制细胞内钙离子内流及阻断 Cyt C 从线粒体释放入胞浆有关发挥抗抑郁活性^[14]。

Deng 等^[15] 给予慢性束缚应激模型大鼠当归提取物 28 d 后发现, 当归可显著减少慢性应激引起的大鼠认知障碍, 且该作用与提高大鼠岛叶皮

层场兴奋性突触后电位、减轻海马突触和神经元结构异常改变及增加海马中脑源性神经营养因子的量相关。抑郁症的发生机制与氧化-抗氧化应激系统存在密切联系。临床抑郁症患者血中自由基水平升高, 而总抗氧化能力降低; 抗抑郁治疗后患者血中自由基和脂质过氧化水平下降^[16]。袁新初等^[17]研究表明当归注射液可使更年期大鼠血超氧化物歧化酶 (SOD) 活性明显增加, 过氧化脂质 (LPO) 水平下降, 能够清除氧自由基、抗脂质过氧化物反应。

综上所述, 当归主要通过调节 Akt、PI3K、VEGF、IL-6、ERK1、COX-2、NRF2、HIF-1、p38 MAPK 等发挥调节细胞因子、抗炎症损伤和抗氧化应激作用, 发挥抗抑郁作用。

2.1.3 白芍与抑郁症分析 白芍酸寒收敛, 能敛津液而护营血, 收阳气而泄, 养血以柔肝。白芍抗抑

表 3 当归抗抑郁症相关度排名前 20 位的关联词

Table 3 Related words of top 20 relevancy of *Angelicae Sinensis Radix* and antidepressant

序号	相关度	关联词	序号	相关度	关联词
1	0.92	Akt	11	0.97	ERK1
2	0.91	quadrupole time flight	12	0.86	TCM
3	0.90	inflammatory cytokine	13	0.84	NRF2
4	0.90	PI3K	14	0.83	signal regulated kinase
5	0.89	adult neurogenesis	15	0.81	COX-2
6	0.89	synaptic plasticity	16	0.81	gabaergic
7	0.87	androgen deprivation	17	0.81	HIF-1
8	0.87	pro inflammatory cytokine	18	0.80	p38 MAPK
9	0.87	liquid chromatography tandem	19	0.80	complementary alternative
10	0.86	VEGF	20	0.79	Aβ

郁关联词（基因或蛋白）有 Akt、TLR4、瞬态电压感受器阳离子通道（TRPV1）、ERK1、线粒体膜通透性转运孔（MPTP）、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)、信号转导和激活转录因子 3 (STAT3)、Caspase-3，见表 4。目前报道芍药抗抑郁的活性成分有芍药苷和芍药内酯苷^[5]。

近年来，白芍抗抑郁的报道越来越多。邵继红等^[18]采用小鼠强迫游泳实验、小鼠悬尾实验和拮抗利血平所致的抑郁症状实验证明白芍有抗抑郁的作用。吴丽等^[19]发现芍药苷 20 mg/kg 组及芍药内酯苷

20 mg/kg 组小鼠神经型一氧化氮合酶（nNOS）、谷氨酸受体 1（GluR1）mRNA 表达明显减少。研究表明，芍药苷 1 μ mol/L 可通过抵制氧化应激和上调 NGF 的表达对皮质酮诱导的神经细胞 PC12 损伤起到保护作用^[20]。芍药内酯苷通过增加海马糖皮质激素受体的表达抑制 HPA 轴功能亢进发挥抗抑郁作用^[5]。

综上所述，白芍主要通过调节 Akt、TLR4、TRPV1、ERK1、MPTP、PPAR γ 、STAT3、Caspase-3 等抵制氧化应激、保护神经细胞，进而发挥抗抑郁作用。

表 4 白芍抗抑郁症相关度排名前 20 位的关联词

Table 4 Related words of top 20 relevancy of *Paeoniae Radix Alba* and antidepressant

序号	相关度	关联词	序号	相关度	关联词
1	0.99	Akt	11	0.98	attention deficit hyperactivity
2	0.99	TLR4	12	0.98	MPTP
3	0.99	β -catenin signaling	13	0.98	β -catenin
4	0.99	TRPV1	14	0.97	PPAR γ
5	0.99	transporter binding	15	0.97	Q-tof
6	0.99	ERK1	16	0.97	TCM
7	0.99	paeoniflorin	17	0.97	STAT3
8	0.99	quadrupole time flight	18	0.97	Caspase-3
9	0.99	liquid chromatography tandem	19	0.96	mesenchymal stem cell
10	0.99	text mining	20	0.96	neuroprotection

2.1.4 白术与抑郁症分析 白术具健脾益气、燥湿利水、止汗安胎之功，用于脾虚食少、腹胀泄泻、痰饮、眩悸、水肿、自汗、胎动不安等症。白术抗抑郁关联词（基因或蛋白）有 TLR4、PI3K、AMPK、糖原合成酶激酶-3 β （GSK3 β ）、Caspase-3、ERK、MAPK、IL-1 β ，见表 5。目前报道白术抗抑郁的活性成分有白术内酯 I、白术内酯 II 和白术内酯 III^[5]。

在治疗抑郁症的中药复方中白术属健脾益气类中药。宫文霞等^[21]研究发现白术内酯 I、III 能显著缩短小鼠强迫游泳和悬尾实验的不动时间，具有显著的抗抑郁作用。赵玉娇等^[22]综述白术在神经精神系统方面的药理作用，发现炎症反应与抑郁症的发生有密切的关系。白术具有一定的抗炎作用，白术内酯 I、III 可减少炎症细胞因子如 IL-2、IL-6、

表 5 白术抗抑郁症相关度排名前 20 位的关联词

Table 5 Related words of top 20 relevancy of *Atractylodes Macrocephalae Rhizoma* and antidepression

序号	相关度	关联词	序号	相关度	关联词
1	0.98	TLR4	11	0.92	mesenchymal stem cell
2	0.97	PI3K	12	0.92	ERK
3	0.97	β -catenin signaling	13	0.92	Qi deficiency blood
4	0.96	AMPK	14	0.92	learning memory
5	0.95	spleen deficiency	15	0.92	deficiency blood stasis
6	0.95	GSK3 β	16	0.89	mitogen activated protein
7	0.94	β -catenin	17	0.89	neuronal apoptosis
8	0.94	TCM	18	0.89	cyclooxygenase-2
9	0.93	sonic hedgehog	19	0.89	MAPK
10	0.93	Caspase-3	20	0.89	IL-1 β

TNF- α 、前列腺素 E₂ (PGE₂) 和一氧化氮 (NO) 等的分泌和产生, 并可以抑制 MAPK 和 NF- κ B 的活化。王小珍^[23]采用 MTT 法与流式细胞术发现白术内脂 III 能够显著提高 PC12 细胞的活性, 降低 PC12 细胞的凋亡发生率, 从而起到神经保护作用。

综上所述, 白芍主要是通过调节 Akt、PI3K、VEGF、IL-6、ERK1、COX-2、NRF2、HIF-1、p38 MAPK 等抵制氧化应激、保护神经细胞发挥抗抑郁作用。

2.1.5 甘草与抑郁症分析 甘草具有补脾益气、清热解毒、祛痰止咳、缓急止痛、调和诸药等功效, 是临床应用最为广泛的传统中药, 被称为“国老”。甘草抗抑郁关联词 (基因或蛋白) 有 Akt、PI3k、TRPV1、COX-2、AMPK、JNK、NRF2、PPAR γ 、Smad, 见表 6。目前报道甘草抗抑郁的活性成分有

甘草苷、异甘草苷、异甘草素和甘草酸^[5]。

甘草治疗抑郁症具有疗效稳定、作用持久、不良反应小等特点^[24]。甘草苷和异甘草苷的抗抑郁作用通过调节单胺类神经递质 (NA、5-HT 和 DA) 系统实现^[5]。甘草苷通过提高机体 SOD 活性、清除自由基、阻止脂质过氧化、减少丙二醛的生成发挥抗抑郁作用^[25]。异甘草素具有抑制单胺氧化酶 (MAO) 的作用^[26]。

综上所述, 甘草主要通过调节 Akt、PI3k、TRPV1、COX-2、AMPK、JNK、NRF2、PPAR γ 、SMAD 等抵制氧化应激、保护神经细胞发挥抗抑郁作用。

2.1.6 薄荷与抑郁症分析 薄荷具有疏散风热、清热利咽、祛风透疹、疏肝解郁的功效。薄荷抗抑郁关联词 (基因或蛋白) 有 IL-10、CD4、CD25、Th2, 见表 7。目前报道薄荷抗抑郁的活性成分有左旋薄

表 6 甘草抗抑郁症相关度排名前 20 位的关联词

Table 6 Related words of top 20 relevancy of *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* and antidepression

序号	相关度	关联词	序号	相关度	关联词
1	0.98	Akt	11	0.96	JNK
2	0.98	liquid chromatography tandem	12	0.96	paclitaxel
3	0.97	PI3k	13	0.96	CYP2D6
4	0.97	TRPV1	14	0.96	metabolic syndrome
5	0.97	quadrupole time flight	15	0.96	NRF2
6	0.97	proinflammatory cytokine	16	0.96	PPAR γ
7	0.97	microrna	17	0.95	anxiolytic effect
8	0.96	COX-2	18	0.95	notch signaling
9	0.96	paeoniflorin	19	0.95	Ebola
10	0.96	AMPK	20	0.95	Smad

荷酮^[27]。

薛劲松等^[27]发现左旋薄荷酮 15、30 mg/kg 能显著缩短小鼠强迫游泳、悬尾不动时间,显著提高 CUMS 小鼠糖水偏好值,并能显著降低 CUMS 小鼠血清皮质酮含量、升高糖皮质激素受体 (GR) 和脑源性神经营养因子 (BDNF) 含量的表达。提示左旋薄荷酮具有抗抑郁作用,其抗抑郁机制可能与抑制 HPA 轴过度活化、促进皮质 BDNF 的表达有关。

综上所述,薄荷主要通过调节 IL-10、CD4、CD25、Th2 等抑制 HPA 轴发挥抗抑郁作用。

2.1.7 茯苓与抑郁症分析 抑郁症发病多为气血水津运行失常、影响气机升降出入所致,涉及肺心脾肝肾等脏腑功能。茯苓有利尿渗湿、健脾宁心之功效,广泛用于水肿尿少、痰饮眩晕、脾虚食少、便溏泄泻、心神不安、惊悸失眠等症^[28]。目前单味茯苓的抗抑郁作用及抗抑郁的活性成分报道较少。茯苓抗抑郁关联词 (基因或蛋白) 有 Wnt、Akt、PI3K、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR)、BDNF 等,见表 8。单味茯苓的抗抑郁成分及其作用机制还有待进一步深入研究。

表 7 薄荷抗抑郁症相关度排名前 20 位的关联词

Table 7 Related words of top 20 relevancy of *Menthae Haplocalycis Herba* and antidepression

序号	相关度	关联词	序号	相关度	关联词
1	0.89	anxiolytic effect	11	0.78	lipopolysaccharide induced
2	0.89	regulator T cell	12	0.73	interleukin-10
3	0.88	inflammatory bowel disease	13	0.72	pulse pressure
4	0.87	anxiolytic	14	0.72	CD4/CD25
5	0.84	acupoint	15	0.71	recombinant tissue
6	0.83	immobilization stress	16	0.68	Cx3cr1
7	0.82	troponin	17	0.68	irritable
8	0.80	cytokine	18	0.67	receptor mRNA
9	0.78	antiphospholipid	19	0.66	transcription factor
10	0.78	anal sphincter	20	0.65	Th2

表 8 茯苓抗抑郁症相关度排名前 20 位的关联词

Table 8 Related words of top 20 relevancy of *Poria* and antidepression

序号	相关度	关联词	序号	相关度	关联词
1	0.99	Wnt	11	0.98	mTOR
2	0.99	Wnt β -catenin	12	0.98	catenin signaling pathway
3	0.99	Akt	13	0.97	Toll receptor
4	0.99	β -catenin signaling	14	0.97	BDNF
5	0.99	LTP	15	0.97	smoking cessation
6	0.99	long term potentiation	16	0.97	ginsenoside
7	0.99	quadrupole time flight	17	0.97	A2A receptor
8	0.99	liquid chromatography tandem	18	0.97	paclitaxel
9	0.98	PI3K	19	0.97	metabolic syndrome
10	0.98	β -catenin	20	0.97	body mass index

2.1.8 生姜与抑郁症分析 生姜具有解表散寒、温中止呕、温肺止咳、解毒的功效。逍遥散中佐药生姜在抗抑郁方面对应的关联较少,尤其靶点没有找到关联信息,见表 9。Arrowsmith 需要建立在一定量的相关文献才能够完善相关靶点信息的关联和发现。目前报道^[5]生姜抗抑郁的活性成分有姜黄素。

姜黄素具有降低慢性应激模型大鼠血清促肾上腺皮质激素 (ACTH)、皮质酮水平,增加 BDNF 水平,降低慢性应激模型大鼠血清中 IL-1 β 的量而发挥抗抑郁作用。

生姜中存在一种近年来研究较多的天然植物活性单体姜黄素,其在生姜中的量为 0.15%^[5]。姜黄

表 9 生姜抗抑郁症的关联词

Table 9 Related words of *Zingiberis Recens Rhizoma* and antidepressant

序号	相关度	关联词	序号	相关度	关联词
1	0.97	acupoint	6	0.67	MS
2	0.95	Q-tof	7	0.66	rat plasma urine
3	0.95	quadrupole time fight	8	0.62	polymorphism
4	0.77	TCM	9	0.50	sini
5	0.68	RHOA			

素能够通过影响单胺神经递质系统、HPA 轴功能、神经保护信号串联反应及免疫系统等环节,显示出抗抑郁作用。Kulkarni 等^[29]通过对小鼠行为学、生物化学、神经化学的研究,发现姜黄素不仅显著提高了海马和额叶皮层中 5-HT 及 NA 水平,而且纹状体和额叶皮层中 DA 水平也显著性升高。生姜抗抑郁的靶点需要后续实验的进一步证实。

2.2 逍遥散与抑郁症分析

逍遥散作为经典的疏肝解郁名方,实验和临床研究均证实其具有良好抗抑郁作用。逍遥散对不同抑郁样动物模型表现出良好抗抑郁作用,作用机制与干预单胺类神经递质水平、影响神经营养因子及相关通路、调节 HPA 轴功能、抑制炎症反应及抗氧化等有关^[30]。逍遥散抗抑郁关联词(基因或蛋白)有 α -氨基-3-羧基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(AMPA)、5-HT、促皮质释放因子(CRF1)、Hippocampus,见表 10。

逍遥散可以抑制慢性束缚应激抑郁样模型大鼠 AMPA 受体 GluR2 mRNA 表达降低和 GluR1 mRNA 表达增加,从而改善大鼠海马 CA1 亚区超微结构损伤^[31]。逍遥散可以增加慢性不可预知温和应激(CUMS)模型大鼠皮层 5-HT、海马 5-羟吲哚乙酸

(5-HIAA)水平,升高血浆去甲肾上腺素(NA、NE)水平,表现出调节大鼠体内单胺类神经递质水平的作用^[32-33]。逍遥散可逆转由慢性束缚应激引起的大鼠额叶皮层和海马 CA1 亚区 BDNF 和神经营养因子-3(NT-3)降低^[34];可以显著上调 CUMS 小鼠海马和皮质 cAMP 效应元件结合蛋白(CREB)、BDNF mRNA 表达,提高海马磷酸化细胞外调节蛋白激酶 1/2(p-ERK 1/2)蛋白表达水平与血清 BDNF 水平,表明逍遥散的抗抑郁作用与干预 BDNF/CREB 信号途径关键分子的表达与功能有关^[35]。

近年来,越来越多的研究证实,海马细胞形态和活性异常是抑郁症的病机之一,从而成为逍遥散抗抑郁药理研究的热点。综上所述,逍遥散治疗抑郁症的作用机制与提高神经营养因子、改善海马突触可塑性、抑制自噬、调节 5-HT 水平等相关。

2.3 共有靶点分析

如图 1 所示,逍遥散及其单味药共有靶点为 TLR4、TRPV1、Caspase-3、PPARG、COX-2、NRF2、PI3K、ERK1、MAPK、p38 MAPK。这些靶点涉及的通路有神经营养因子及相关通路、抑制炎症反应及抗氧化等通路。逍遥散抗抑郁符合“多成分、多靶点、多通路”的作用特点。陈建丽等^[36]归纳总结

表 10 逍遥散抗抑郁症相关度排名前 20 位的关联词

Table 10 Top 20 related words of Xiaoyao Powder and antidepressant

序号	相关度	关联词	序号	相关度	关联词
1	0.96	AMPA	11	0.92	leptin
2	0.96	anxiolytic effect	12	0.92	leptin receptor
3	0.95	antidepressant treatment	13	0.92	liver qi
4	0.95	AMPA receptor subunit	14	0.91	sleep patient
5	0.94	AMPA receptor	15	0.90	spleen deficiency
6	0.94	stress induced anxiety	16	0.89	antidepressant
7	0.94	5-HT	17	0.89	immobilization stress
8	0.94	learning memory	18	0.85	expression AMPA receptor
9	0.94	sleep	19	0.85	pathway rat hippocampus
10	0.93	anxiolytic	20	0.83	chronic immobilization stress

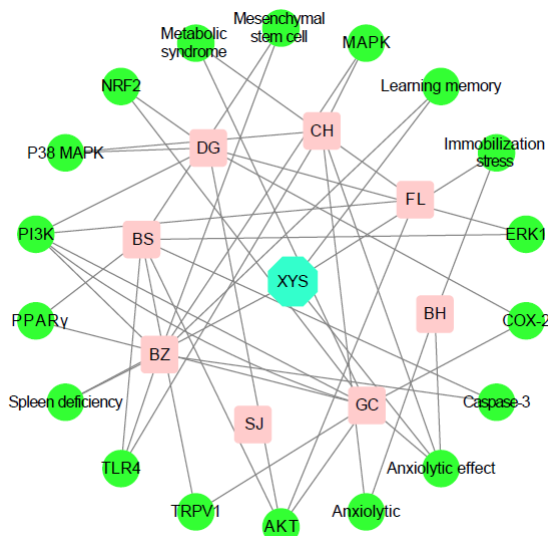


图 1 逍遥散及其单味药抗抑郁的共有靶点分析

Fig. 1 Ingredient target network diagram of Xiaoyao Powder and single drug

了逍遥散抗抑郁的代谢网络调控机制。结果显示逍遥散能多途径、多靶点地调控机体代谢紊乱，维持能量代谢、糖代谢、脂代谢、免疫和肠道菌群等代谢通路的平衡，达到治疗抑郁症的目的。高耀等^[37]采用网络药理学方法构建逍遥散成分-靶点-通路网络，发现了逍遥散中活性成分抗抑郁作用所对应的靶点及信号转导-内分泌-能量代谢等相关生物过程和代谢通路。

综上所述，对于共有靶点分析，逍遥散抗抑郁应该对关键靶点进行跟踪验证，不断完善逍遥散抗抑郁的神经-内分泌-免疫系统的机制。

3 讨论

抑郁症作为一种精神系统疾病，其病理机制除涉及神经系统、内分泌系统功能障碍外，尚与机体的消化、代谢、免疫系统等有关。逍遥散作为经典抗抑郁古方具有多层次、多途径、多靶点的药理活性特点。

本研究利用 Arrowsmith 对逍遥散及单味药和抑郁症的文献进行分析，发现逍遥散及单味药治疗抑郁症的多种可能的机制与途径，为后续关于逍遥散治疗抑郁症的实验研究提供研究方向和思路。然而以上调研结果是以传统的经验式科学研究为基础，所以通过观察性研究工具中的 Arrowsmith 工具探索的关于逍遥散和抑郁症之间的关联因素是否是逍遥散治疗抑郁症的切入点，还需要通过后续的实验研究来验证。尤其应加强其对神经-免疫-内分泌的综合调控作用研究，如神经递质的合成及分布、

免疫炎症信号转导、下丘脑-垂体-肾上腺及性腺轴和突触可塑性等方面。此外，逍遥散作为经典名单，配伍合理，从药对配伍前后的化学成分、药动学及药理作用差异着手对药对的协同效应展开研究也非常重要。该研究发现的靶点和通路对揭示逍遥散配伍的科学内涵具有重要意义。该研究为深入阐释逍遥散抗抑郁的作用机制提供科学依据，为中药复方研究提供研究方向和思路。

参考文献

- [1] Mokdad A H, Forouzanfar M H, Daoud F, *et al.* Global burden of diseases, injuries, and risk factors for young people's health during 1990—2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [J]. *Lancet*, 2016, 387(10036): 2383-2401.
- [2] Kessler R C, Angermeyer M, Anthony J C, *et al.* Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative [J]. *World Psych*, 2007, 6(3): 168-176.
- [3] Tian J S, Peng G J, Wu Y F, *et al.* A GC-MS urinary quantitative metabolomics analysis in depressed patients treated with TCM formula of Xiaoyaosan [J]. *J Chromatogr B*, 2016, doi: 10.1016/j.jchromb.2015.12.026.
- [4] Peng G J, Tian J S, Gao X X, *et al.* Research on the pathological mechanism and drug treatment mechanism of depression [J]. *Curr Neuropsychopharmacol*, 2015, 13(4): 514-523.
- [5] 李 肖, 宫文霞, 周玉枝, 等. 逍遥散中抗抑郁有效成分及其作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2015, 46(20): 3109-3116.
- [6] Smalheiser N R, Swanson D R. Using Arrowsmith: A computer-assisted approach to formulating and assessing scientific hypotheses [J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 1998, 57(3): 149-153.
- [7] 王仁杰, 张艳军, 王星星, 等. 利用知识发现工具 Arrowsmith 探讨龙血竭及其有效成分治疗缺血性脑卒中的潜在作用机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(22): 194-201.
- [8] 周 岩, 陈 伟, 陈云志, 等. 基于 Arrowsmith 的柴胡治疗抑郁症的机制探讨 [J]. *时珍国医国药*, 2017, 28(5): 1250-1252.
- [9] 谢 炜, 张作文, 鲍 勇, 等. 柴胡皂苷 a 对谷氨酸激活大鼠海马星形胶质细胞内 Ca^{2+} 浓度增加和 IL-6 释放的抑制作用 [J]. *北京中医药大学学报*, 2008, 31(11): 756-766.

- [10] Zhu J, Luo C Q, Wang P, *et al.* Saikosaponin A mediates the inflammatory response by inhibiting the MAPK and NF- κ B pathways in LPS-stimulated RAW 264. 7 cells [J]. *Exp Therap Med*, 2013, 5(5): 1345-1350.
- [11] 李 妍, 纪朋艳, 彭顺利. 柴胡皂苷 d 对 SH-SY5Y 细胞一氧化氮及 JNK 磷酸化水平的影响 [J]. 中国医科大学学报, 2013, 42(9): 785-788.
- [12] Bhutada P, Mundhada Y, Bansod K. Reversal by quercetin of corticotrophin releasing factor induced anxiety-and depression-like effect in mice [J]. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 2010, 33(6): 955-960.
- [13] 廖铭能, 于立坚, 张永平, 等. 阿魏酸钠诱导分化的 PC12 细胞裂解液的无细胞滤液的抗抑郁样效果 [J]. 中国细胞生物学学报, 2011, 33(6): 608-621.
- [14] 吴 倩, 汪 宁, 王 艳, 等. 藁本内酯对谷氨酸诱导的 PC12 细胞凋亡的保护作用 [J]. 药学学报, 2015, 50(2): 162-168.
- [15] Deng M, Sun H, Shen J, *et al.* *Radix Angelica sinensis* promotes synaptic plasticity during cognitive recovery in chronically stressed rats [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2015, 12(3): 232-239.
- [16] 李 娜, 周岐新. 抑郁症发生与氧化应激关系研究进展 [J]. 世界科技研究与发展, 2011, 33(5): 904-907.
- [17] 袁新初, 张端莲. 当归注射液对更年期大鼠超氧化物歧化酶和脂质过氧化物的影响 [J]. 中草药, 2001, 32(9): 822-823.
- [18] 邵继红, 韩 珍, 杨 艳, 等. 白芍抗抑郁作用的实验研究 [J]. 宁夏医学杂志, 2008, 30(6): 490-491.
- [19] 吴 丽, 王丽丽, 李 伟, 等. 芍药苷和芍药内酯苷的抗抑郁作用与 NO/cGMP 信号转导通路的相关性 [J]. 世界中医药, 2018, 13(7): 1714-1717.
- [20] Sloley B D, Urichuk L J, Morley P. Identification of kaempferol as a monoamine oxidase inhibitor and potential neuroprotectant in extracts of *Ginkgo biloba* leaves [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2000, 52(4): 451-459.
- [21] 宫文霞, 周玉枝, 秦雪梅, 等. 白术内酯在制备抗抑郁药物中的应用: 中国, CN105582006A [P]. 2016-05-18.
- [22] 赵玉娇, 高 耀, 周玉枝, 等. 白术在神经精神系统疾病中的药理作用及机制研究进展 [J]. 中草药, 2017, 48(21): 4546-4551.
- [23] 王小珍. 白术内酯的提取分离、衍生化及对 PC12 细胞的保护作用 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2012.
- [24] 宗 阳, 何书芬, 孙冰婷, 等. 甘草抗抑郁作用机制研究及应用概况 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(10): 194-198.
- [25] 赵志宇, 王卫星, 郭洪祝, 等. 甘草苷对慢性应激抑郁模型大鼠的抗抑郁作用 [J]. 中国临床康复, 2006, 10(27): 69-72.
- [26] Pan X, Kong L D, Zhang Y. *In vitro* inhibition of rat monoamine oxidase by liquiritigenin and isoliquiritigenin isolated from *Sinofranchetia chinensis* [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2000, 21(10): 949-953.
- [27] 薛劲松, 李鸿雁, 傅 强, 等. 左旋薄荷酮抗抑郁作用及机制研究 [J]. 药学与临床研究, 2015, 23(3): 238-241.
- [28] 黄世敬. 茯苓在治疗抑郁症中的应用 [J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(2): 366-368.
- [29] Kulkarni S K, Bhutani M K, Bishnoi M. Antidepressant activity of curcumin: Involvement of serotonin and dopamine system [J]. *Psychopharmacology*, 2008, 201(3): 435-442.
- [30] 王 学, 叶晓琳, 刘小波, 等. 逍遥散抗抑郁作用的研究现状 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(16): 212-220.
- [31] Liang Y, Guo X L, Chen J X, *et al.* Effects of the chinese traditional prescription xiaoyaosan decoction on chronic immobilization stress-induced changes in behavior and ultrastructure in rat hippocampus [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, doi: 10.1007/s10571-007-9169-6.
- [32] 贾广成, 郑兴宇, 周玉枝, 等. 逍遥散对 CUMS 模型大鼠行为学及血浆内单胺类神经递质的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(6): 136-140.
- [33] 焦海燕, 严志祎, 马庆宇, 等. 逍遥散对肝郁脾虚证模型大鼠海马 TPH2 与 IDO1 的调节作用 [J]. 世界中医药, 2017, 12(3): 494-498.
- [34] Chen J X, Li W, Zhao X, *et al.* Effects of the Chinese traditional prescription Xiaoyaosan decoction on chronic immobilization stress-induced changes in behavior and brain BDNF, TrkB, and NT-3 in rats [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2008, 28(5): 745-755.
- [35] 彭 希, 曾 南, 龚锡萍, 等. 逍遥散抗抑郁作用的 BDNF/CREB 信号机制 [J]. 中药药理与临床, 2012, 28(3): 9-12.
- [36] 陈建丽, 田俊生, 周玉枝, 等. 基于代谢网络调控的逍遥散抗抑郁作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2014, 45(14): 2100-2105.
- [37] 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]. 药学学报, 2015, 50(12): 1589-1595.