

蛋白质组学视角下的中药抗抑郁作用研究进展

牛永强¹, 江涛¹, 秦雪梅¹, 王波波², 田俊生^{1*}, 高耀^{3*}

1. 山西大学 中医药现代研究中心, 山西 太原 030006

2. 吕梁学院, 山西 离石 033001

3. 山西医科大学第一医院 精神卫生科, 山西 太原 030006

摘要: 抑郁症是一种常见的精神障碍, 严重影响患者的生活质量和社会功能。中药因其多成分、多靶点的特性, 逐渐受到科研界和临床医学的广泛关注。蛋白质组学作为一种高通量的生物学研究手段, 为中药抗抑郁作用的研究提供了新的视角。通过对蛋白质组学在中药抗抑郁作用研究中的应用进行综述, 分析相关文献, 揭示了中药对抑郁症影响的分子机制及其在蛋白质水平上的变化。研究表明, 中药及其成分能够调节与抑郁相关的多种蛋白质的表达, 进而影响神经递质的平衡、炎症反应及神经可塑性等生物过程。进一步探讨了特定中药及其成分与抑郁症相关蛋白质之间的相互作用, 为未来的临床应用和新药研发提供理论基础, 并为深化对中药抗抑郁机制的理解提供支持。

关键词: 蛋白质组学; 中药; 抗抑郁; 差异蛋白表达; 神经递质; 逍遥散; 柴胡

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)23-8816-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.23.030

Research progress on antidepressant effect of traditional Chinese medicine from perspective of proteomics

NIU Yongqiang¹, JIANG Tao¹, QIN Xuemei¹, WANG Bobo², TIAN Junsheng¹, GAO Yao³

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

2. Lyuliang University, Lishi 033001, China

3. Department of Mental Health, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030006, China

Abstract: Depression is a common mental disorder that seriously affects patients' quality of life and social functioning. Traditional Chinese medicine (TCM) has gradually attracted extensive attention from the scientific research community and clinical medicine due to its multi-component and multi-target characteristics. As a high-throughput biological research method, proteomics provides a new perspective for the study of antidepressant effect of TCM. This article reviews the application progress of proteomics in the study of the antidepressant effect of TCM, and reveals the molecular mechanism of the effect of TCM on depression and its changes at the protein level through the analysis of relevant literature. Studies have shown that TCM and its components can regulate the expression of various proteins related to depression, which in turn affects biological processes such as neurotransmitter balance, inflammatory response, and neuroplasticity. This article explores the interactions between specific TCMs and their components and depression-related proteins, providing a theoretical basis for future clinical applications and new drug development, and offering support for deepening the understanding of antidepressant mechanism of TCM.

Key word: proteomics; traditional Chinese medicine; antidepressant; differential protein expression; neurotransmitter; Xiaoyao San; *Bupleuri Radix*

收稿日期: 2025-07-11

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82301725, 82374153); 中国博士后科学基金第 73 批面上资助 (2023M732155); 山西省基础研究计划面上项目 (202203021212028); 山西省卫生健康委中医药科研项目 (2023ZYCY2034, 2024ZYB054); 山西省留学回国人员科技活动择优资助项目 (20250047); 山西医科大学省级博士基金项目 (SD2216); 山西医科大学校级博士启动基金项目 (XD2102); 山西医科大学第一医院青年项目 (YQ2203); 经方扶阳山西省重点实验室开放课题 (CPSY202301)

作者简介: 牛永强, 硕士研究生, 研究方向为中药药理。E-mail: niuyq94@163.com

***通信作者:** 田俊生, 教授, 博士生导师。从事中药药理与新药研发。E-mail: jstian@sxu.edu.cn

高耀, 博士, 讲师, 从事抑郁症的基础和临床研究。E-mail: gaoyao@sxmu.edu.cn

抑郁症是一种常见的心理疾病，全球范围内的流行病学数据显示，其发病率逐年上升，已成为导致残疾的重要原因之一。据世界卫生组织的统计，全球大约有 2.8 亿人患有抑郁症，预计至 2030 年，将成为全球疾病负担第一的疾病，给个人、家庭和社会带来了巨大的负担^[1]。抑郁症不仅影响患者的情绪和生活质量，还与身体健康密切相关，增加了心血管疾病、糖尿病等慢性病的风险^[2]。目前治疗抑郁症的药物主要是基于神经递质调节理论的化学药，如 5-羟色胺（5-hydroxytryptamine, 5-HT）和去甲肾上腺素再摄取抑制剂（文拉法辛等）、选择性 5-HT 再摄取抑制剂（氟西汀等）、去甲肾上腺素和多巴胺再摄取抑制剂（安非他酮）等，虽然疗效确切，但常伴随恶心、性功能障碍、失眠等不良反应^[3]。因此，寻找有效且不良反应小的治疗方法尤为重要。

中药在抑郁症的治疗中有着悠久的历史，传统中医理论认为抑郁症与“气滞”“血瘀”及“阴阳失衡”等因素密切相关^[4-5]。近年来，大量临床研究证实中药在抑郁症治疗中的有效性。某些中药方剂如柴胡疏肝散^[6]和甘麦大枣汤^[7]能够有效改善抑郁症状，并且其不良反应相对较少^[8]。现代研究还探讨了中药的多靶点作用机制，包括对神经递质的调节、抗炎作用等^[9-11]，为中药在抑郁症治疗中的应用提供了科学依据。

蛋白质组学在中药研究中的应用日益广泛，在揭示中药单体、单味药及复方的作用机制、靶点网络和疗效标志物等方面发挥着重要作用。在中药单体、单味药及复方的研究中通过比较给药前后细胞或组织的蛋白质组差异，识别与疾病相关的关键蛋白，确认药物的直接作用靶点，如 Liu 等^[12]通过研究异甘草素对酒精性肝纤维化模型小鼠的影响，发现异甘草素通过降低小鼠体内外附膜蛋白 A2 的表达，缓解模型小鼠的肝纤维化。Gao 等^[13]通过热蛋白质组学分析研究延胡索提取物对脂多糖诱导的巨噬细胞的影响，发现 Fos 相关抗原 2（Fos-related antigen 2, Fosl2）是延胡索的主要抗炎靶点，结合生物层干涉技术发现原小檗碱型生物碱原小檗碱类生物碱（如延胡索乙素）与 Fosl2 蛋白的直接结合亲和力，验证了延胡索有效成分为原小檗碱型生物碱。Wu 等^[14]通过研究复方丹参滴丸（Compound Danshen Dripping Pill, CDDP）对去甲肾上腺素（norepinephrine, NE）诱导的胸主动脉环收缩模型大鼠的影响，发现 CDDP 能显著抑制 NE 诱导的主

动脉收缩张力，表明 CDDP 的血管舒张机制与血小板激活、环鸟苷酸/蛋白激酶 G 信号通路和血管平滑肌收缩有关。

随着生物医学研究的进展，蛋白质组学作为一种重要的研究手段，逐渐被用于抑郁症的研究中。通过蛋白质组学技术，可以揭示抑郁症的分子机制，尤其是在探讨中药复方对神经生化系统、肠道微生物和线粒体能量代谢的影响，为中药的作用机制提供新的视角^[15]。综上，蛋白质组学在研究中药抗抑郁作用中发挥着重要的作用。本文通过系统分析与抑郁症相关的差异表达蛋白（differentially expressed proteins, DEPs），能够更好地理解中药的作用机制，为临床治疗提供理论支持。这些研究成果不仅为中药在抑郁症治疗中的应用提供了新的思路，也为未来的研究指明了方向。

1 数据与方法

采用中国知网（CNKI）数据库作为中文文献检索平台。CNKI 检索方式为“（主题：蛋白质组学+抗抑郁）和（全文：中药）”进行专业检索，时间限定为 2015 年 1 月 1 日—2024 年 12 月 30 日，选择研究论文，共检索到 24 篇相关文献；再经过快速浏览文章标题和摘要筛选出 10 篇中文文献；再使用 CNKI 检索方式为“（主题：蛋白质组学+抗抑郁）”进行专业检索，时间限定为 2015—2024 年，只选择研究论文，筛选出额外的 1 篇中文文献。

英文文献应用 PubMed 数据库作为文献检索平台，检索方式为“antidepressant”OR“depression”AND“proteomics”AND“traditional Chinese medicine”，时间限定为 2015 年 1 月 1 日—2024 年 12 月 30 日，共检索到 41 篇符合条件的英文文献。经过快速浏览文章标题和摘要筛选出 20 篇英文文献。

2 蛋白质组学技术概述

2.1 基本原理

蛋白质组学是研究生物体内所有蛋白质及其相互作用的科学，旨在全面了解蛋白质的功能、结构和动态变化。其基本原理是通过高通量技术，尤其是质谱，对复杂的生物样本进行分析，以识别和定量蛋白质。蛋白质组学不仅关注蛋白质的数量，还涉及其翻译后修饰，如磷酸化、糖基化等，对蛋白质功能具有重要影响^[1]。

2.2 发展历程

蛋白质组学技术的发展经历了几个重要阶段。从最初的二维凝胶电泳（two-dimensional gel

electrophoresis, 2-DE) 到现代的质谱分析, 其分辨率和灵敏度逐渐升高。2-DE 技术通过依据蛋白质的等电点和相对分子质量, 将样品依次进行等电聚焦电泳和十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳, 再经银染处理, 从而获得二维分布的蛋白质电泳图谱。该技术常用于分离和筛选 DEPs, 若需进一步明确 DEPs 的具体种类, 则需借助质谱技术对蛋白质进行精准鉴定^[16]。质谱分析是蛋白质组学中最重要技术之一, 主要分为底层分析法 (bottom-up analysis, BU)、顶层分析法 (top-down analysis, TD) 和中间分析法 (middle-out analysis, MD)。BU 通过酶解蛋白质为肽段, 然后对肽段进行质谱分析, 适合大规模样本的定量分析; TD 则直接分析完整的蛋白质, 适合研究蛋白质的结构和功能; MD 通过分析中等大小的蛋白质片段 (如大肽或结构域), 在通量、覆盖率和信息量之间取得平衡^[17]。质谱分析的出现带动了以其为基础的其他检测技术, 如同位素标记相对与绝对定量技术 (isobaric tags for relative and absolute quantitation, iTRAQ)、靶向蛋白质组学技术等的发展。iTRAQ 作为一种高通量筛选技术, 通过采用 4 或 8 种同位素对蛋白质多肽的氨基末端或赖氨酸侧链基团进行标记, 能够实现对样品中蛋白质的高效鉴定与筛选^[16]。靶向蛋白质组学技术主要涵盖多重反应监测 (multiple reaction monitoring, MRM) 和平行反应监测 (parallel reaction monitoring, PRM)。其

中, MRM 通常在三重四极杆质谱仪上实施, 分为 3 个阶段: (1) 第 1 级四极杆质谱筛选出与目标多肽分子质量匹配的母离子; (2) 第 2 级四极杆质谱对母离子进行碰撞诱导碎裂; (3) 通过第 3 级四极杆质谱采集目标离子的质谱信号。PRM 则衍生于 MRM, 基于混合型质谱仪, 构建高分辨率质谱检测平台。PRM 通过母离子对每次跃迁进行全扫描, 从而实现对所有子离子的同步监测^[18]。

近年来, 随着生物信息学的发展, 数据处理和分析能力的提升, 蛋白质组学的应用范围不断扩大, 包括癌症研究、代谢疾病和新药研发等领域^[14]。

2.3 研究优势

蛋白质组学的研究优势在于其能够提供比基因组学和转录组学更直接的生物学信息。蛋白质是细胞功能的主要执行者, 其表达水平和修饰状态直接影响细胞的生理和病理过程。此外, 蛋白质组学能够揭示蛋白质间的相互作用网络和信号转导通路, 这对于理解复杂疾病的机制至关重要。通过整合多组学数据, 蛋白质组学可以为个体化医疗和精准治疗提供更为全面的支持^[19-20]。

3 蛋白质组学在中药抗抑郁研究中的应用

中药在抑郁症治疗中的效果逐渐受到广泛关注。研究表明, 中药能够显著改善抑郁模型大鼠、小鼠的抑郁样行为 (图 1)。中药可通过调节多种蛋白质表达, 影响突触可塑性、神经递质传递、氧化

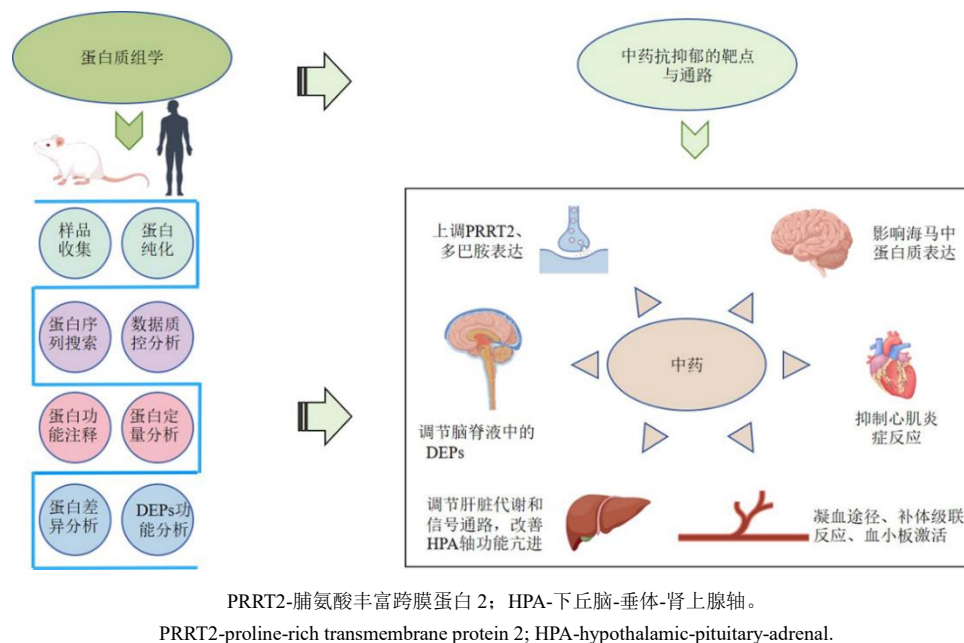


图 1 蛋白质组学在中药抗抑郁研究中的应用

Fig. 1 Application of proteomics in study of antidepressant in traditional Chinese medicine

应激反应、神经发育、免疫反应及神经保护等通路，从而发挥抗抑郁作用。

3.1 中药复方及药对

中药复方及药对通过将不同药物组合，可以充分发挥各种药物的协同作用，从而提高治疗效果，在抑郁症的治疗中具有显著优势。但其具体的作用机制仍需进一步阐明，蛋白质组学为揭示中药复方及药对的作用靶点和通路提供了潜在依据。

3.1.1 影响海马突触可塑性调控 海马突触可塑性是学习记忆和情绪调节的核心机制，其调控异常与抑郁症等神经精神疾病密切相关。Dong 等^[21]采用 iTRAQ 技术研究开心散对慢性温和应激大鼠海马区蛋白质的差异表达情况，共得到 33 个 DEPs，包括 7 个上调（如真核起始因子 4E 结合蛋白 2 等）和 26 个下调蛋白（髓鞘相关糖蛋白等），进一步通过功能分析表明 DEPs 参与突触可塑性、神经发生等过程，表明开心散可通过调节关键节点蛋白在突触信号网络中发挥关键作用。Zhang 等^[22]采用 iTRAQ 技术进行蛋白质组学分析探讨小柴胡汤对皮质酮诱导的小鼠海马 DEPs 的影响，共鉴定出 DEPs 241 个，其中上调蛋白 68 个，包括细胞周期退出和神经元分化蛋白 1 等，主要参与神经发生相关的信号通路，通过调节神经前体细胞的增殖和分化，影响海马体的神经发生；下调蛋白 173 个，其中包括与神经递质合成和释放相关的蛋白（如 5-HT_{1A} 受体），与细胞凋亡和增殖相关的蛋白（如细胞分裂周期和凋亡调节蛋白 1）等，生物信息学分析表明，这些 DEPs 会导致海马神经发生、神经递质及类固醇激素的调节紊乱。而小柴胡汤可能通过恢复参与信号转导与调控表达的 DEPs 来发挥其抗抑郁作用。课题组前期应用 iTRAQ 技术探讨逍遥散对慢性不可预知性温和应激（chronic unpredictable mild stress, CUMS）模型大鼠海马组织蛋白质表达的影响，发现与模型组相比，逍遥散组大鼠海马有 28 个 DEPs，与模型组/对照组鉴定出的 DEPs 比较，逍遥散回调的 DEPs 有 11 个（微管蛋白辅助因子 A 蛋白、NADH：泛醌氧化还原酶亚基 S6 等），生物信息学表明 DEPs 涉及的通路有氧化磷酸化、突触小泡循环、脂质代谢等，该研究为逍遥散调控 DEPs 发挥抗抑郁作用提供了潜在依据^[23]。Chen 等^[24]采用串联同位素标记技术（tandem mass tag, TMT）结合液相色谱-串联质谱技术进行蛋白质组学分析 CUMS 模型组和柴胡-白芍处理组的大鼠

肝脏组织样本，与对照组比较，CUMS 模型组 DEPs 共 37 个，其中上调 25 个（包括细胞色素 P450 4A14、类固醇硫酸酯酶、金属硫蛋白-1 等），下调 12 个（包括细胞周期蛋白依赖性激酶、泛素羧基末端水解酶-1、 α B-晶体蛋白等）；与 CUMS 模型组相比，柴胡-白芍联合组共鉴定出 140 个 DEPs，其中上调 106 个（包括细胞周期蛋白依赖性激酶、泛素羧基末端水解酶-1、 α B-晶体蛋白等），下调 34 个（包括磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶、神经营养因子-3 受体、金属硫蛋白-1 等），这些蛋白分别涉及氧化应激反应、细胞周期调控、免疫反应和神经保护等方面。进一步采用 Western blotting 验证金属硫蛋白-1、细胞周期蛋白依赖性激酶、泛素羧基末端水解酶-1、 α B-晶体蛋白表达，结果与蛋白质组学结果一致，表明柴胡-白芍药对可通过调节氧化应激反应、神经可塑性、免疫反应和神经保护等途径来发挥其抗抑郁作用。综上，应用 iTRAQ 技术寻找 DEPs，发现中药复方及其药对可通过影响海马突触可塑性调控调节发挥抗抑郁作用。

3.1.2 影响神经递质系统调节 神经递质系统的调节是抑郁症等精神疾病治疗的核心靶点。中药复方抗抑郁活性成分和蛋白质组学研究中发现的 DEPs 可通过多靶点协同调控神经递质系统的合成、释放、受体信号及代谢清除。Zhu 等^[25]采用 TMT 标记结合液相色谱-串联质谱技术，探究柴胡疏肝散对 CUMS 大鼠海马区的蛋白质组学特征，蛋白质组学数据表明柴胡疏肝散共调控了 110 个 DEPs，且谷氨酸脱羧酶-2 和囊泡相关膜蛋白-2 是该网络的关键靶点。并整合生物信息学分析对 CUMS 模型组和柴胡疏肝散处理组大鼠海马组织进行分析，发现柴胡疏肝散可能通过调节 γ 氨基丁酸和谷氨酸释放途径等信号通路来发挥抗抑郁作用。戴国梁等^[26]应用 iTRAQ 和 PRM 定量蛋白质组学技术分析交泰丸 CUMS 大鼠海马组织的影响，与对照组相比，模型组大鼠海马组织中共鉴定出 65 个 DEPs，其中 40 个上调 [蛋白磷酸酶 2A 的脑特异性调节亚单位（brain-specific regulatory subunit of protein phosphatase 2A, Ppp2r2b）、神经酰胺合成酶 1（ceramide synthase 1, Cers1）等]，25 个下调 [泛醌氧化还原酶黄素蛋白 3（NADH dehydrogenase oxidoreductase flavoprotein 3, Ndufv3）等]；与模型组相比，交泰丸组大鼠海马组织中共鉴定出 35 个 DEPs，其中 14 个上调（Ndufv3 等），21 个下调

(Ppp2r2b、Cers1 等), 采用 Western blotting 对 Ppp2r2b、Cers1、Ndufv3 关键蛋白进行验证, 结果与蛋白质组学结果一致, 表明交泰丸可通过影响 Ppp2r2b、Cers1、Ndufv3 等蛋白水平, 调控鞘脂信号通路、腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) 信号通路及多巴胺能突触等发挥抗抑郁作用。刘世钰^[27]应用 iTRAQ 技术研究养心氏片对血管性抑郁小鼠海马组织蛋白质表达的影响, 通过模型组与假手术组和养心氏片治疗组筛选对比, 鉴定出 400 个 DEPs, 其中 246 个 DEPs 上调 [包括神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY)、钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II α (calcium/calmodulin-dependent protein kinase II α , CaMKII α)、人神经营养性酪氨酸激酶 2 型受体 (neurotrophic tyrosine kinase receptor type 2, Ntrk2)、胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 等], 154 个 DEPs 下调 [包括 CaMKII β 、钠依赖性和氯依赖性 γ -氨基丁酸转运体 1 (sodium and chloride dependent gamma aminobutyric acid transporter 1, GAT1)、GAT3 等], 采用 qPCR 验证 NPY、CaMKII α 、Ntrk2、GFAP、CaMKII β 、GAT1、GAT3 的 mRNA 水平, 结果与蛋白质组学结果一致, 表明养心氏片可通过影响 Ca²⁺相关信号通路传递、兴奋性神经递质的转运和释放、神经可塑性调节、氨基酸、能量的代谢等过程治疗抑郁症。综上, 表明中药复方可通过调节 DEPs 表达影响神经递质系统调节发挥抗抑郁作用。

3.1.3 影响代谢与炎症调控 代谢与炎症调控之间存在复杂的相互作用网络, 二者通过多种分子机制相互影响, 共同参与抑郁症的病理过程。谭婧萱^[28]采用 iTRAQ 技术探讨柴胡疏肝散对 CUMS 大鼠肝脏组织蛋白的影响, 发现柴胡疏肝散给药组与模型组之间鉴定出 204 个 DEPs, 对其进行基因本体 (gene ontology, GO) 功能富集和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路富集发现, 柴胡疏肝散主要通过调控糖脂代谢和能量代谢发挥抗抑郁作用。温小雨等^[29]采用蛋白质组学和网络药理学技术探讨加味逍遥散对肝癌并发抑郁大鼠的潜在机制, 发现加味逍遥散可同时调控谷胱甘肽硫转移酶 M1 (glutathione S-transferase M1, GSTM1)、3 磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 (3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1, PDK1)、热休克蛋白 90AB1 (heat

shock protein 90 α family class B member 1, HSP90AB1) 3 个蛋白靶点, 表明加味逍遥散可能通过影响 GSTM1、PDK1、HSP90AB1 表达纠正大鼠抑郁样行为, 改善肝脏形态等作用发挥治疗肝癌并发抑郁症的作用。Huang 等^[30]采用 TMT 标记结合 PRM 验证的蛋白质组学技术建立评估逍遥散对 CUMS 小鼠模型的疗效, 通过对小鼠脑组织、血清样本分析, 发现逍遥散可通过调节髓系来源生长因子/丝裂原激活蛋白激酶 4/核因子- κ B 信号通路, 减轻 CUMS 小鼠的炎症反应和抑郁样行为。综上, 采用蛋白质组学技术 (如 iTRAQ、TMT) 结合网络药理学等生物信息学技术, 可为揭示中药复方调节代谢和炎症通路改善抑郁症状的机制提供潜在依据。

中药复方通过蛋白质组学技术揭示了其多成分、多靶点、多通路的协同作用机制。研究表明, 复方可通过调控 DEPs 表达, 影响神经递质水平, 进而调控相关信号通路, 共同构成了复方整体疗效的分子基础, 凸显了中药复方“整体调节、协同起效”的治疗优势; 同时中药复方可作用于神经可塑性、代谢、炎症等多维度病理环节; 中药复方涉及通路交叉, 脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、丝裂原活化蛋白激酶、AMPK 等关键通路被多复方共同调控。

此外, 以疏肝解郁、调畅情志为主的部分中药经典名方及一些经验组方在多药物协调的作用下也可以发挥抗抑郁的作用。如加味四逆散^[31]、舒心方^[32]、二仙汤^[33]、复合中药提取物 (赤芍、栀子、合欢皮、牡丹皮)^[34]、开郁至神汤^[35]、化浊解毒疏肝方^[36]、加味丹栀逍遥散^[37]、温胆汤^[38]、参栀灵^[39]、解毒通络颗粒^[40]等。

3.2 单味药

贯叶连翘作为西方广泛使用的抗抑郁中药, 具有临床疗效好, 患者依从性高等特点, 在临床中具有良好的应用前景。谭婧萱^[28]采用 iTRAQ 技术探讨贯叶连翘对 CUMS 大鼠肝脏组织蛋白的影响, 发现贯叶连翘给药组与模型组之间鉴定出 473 个 DEPs, 对其进行 GO 和 KEGG 富集发现, 贯叶连翘可能通过调控炎症信号通路、脂质代谢、氨基酸代谢等影响神经递质水平, 进而发挥抗抑郁作用。

此外, 柴胡 (疏肝解郁)^[41]、远志 (安神益智、交通心肾)^[42]、甘草 (补脾益气)^[43]等单味药均可通过不同途径改善抑郁状态, 进而达到抗抑郁的效果。

3.3 中药单体

中药单体即从传统中药中提取的单一活性成分,在抑郁症的治疗中显示出较高的有效性。Guo 等^[44]通过研究柴胡皂苷 A 对 CUMS 模型大鼠的影响,对各组大鼠海马组织样本进行蛋白质组学分析,鉴定出 15 个共有 DEPs,包括 PRRT2、副肿瘤性抗原 MA2、Copine 家族蛋白 7 等,其中 PRRT2 为关键差异蛋白,表明柴胡皂苷 A 可能通过调节 PRRT2 表达和多巴胺含量来缓解 CUMS 大鼠的抑郁症状。张腾^[45]通过研究大黄素对慢性应激诱导大鼠的海马组织的影响,发现大黄素可通过增强抗氧化能力,减少海马组织中的氧化应激和炎症反应减轻慢性应激诱导的大鼠抑郁样行为。

TMT 相对定量蛋白质组学技术在中药单体揭示治疗抑郁症机制也做出了广泛的贡献。Zeng 等^[46]通过研究淫羊藿苷对 CUMS 模型大鼠脑脊液的影响,共鉴定出 52 个共有 DEPs,包括核糖体蛋白 S4 X-连锁、HSP90b1、HtrA 丝氨酸蛋白酶 1 等,这些蛋白主要涉及核糖体、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路和白细胞介素-17 等信号通路,表明淫羊藿苷可能通过调节脑脊液中的关键蛋白来缓解抑郁症状和改善海马神经发生。牟翔宇^[47]通过研究柴胡皂苷和芍药苷(柴芍皂苷)对经前情绪障碍症(premenstrual dysphoric disorder, PMDD)肝气郁证模型大鼠海马脑区的影响,发现模型组下调、柴芍皂苷给药组上调且功能明确的 DEPs 有内质网降解增强子 3、Ras 相关 GTP 结合蛋白 A、钾大电导钙激活通道亚基 $\alpha 1$ 、血小板反应蛋白 1 结构域包含蛋白 7B 等;而模型组上调、柴芍皂苷给药组下调且功能明确的 DEPs 有 EARP 复合物相互作用蛋白 1、蛋白激酶 A 催化亚基 α (protein kinase A catalytic subunit α , Prkaca)、血红蛋白 α 亚基 A3、酪氨酸 3-单加氧酶/色氨酸 5-单加氧酶激活蛋白 η (tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein η , Ywhah) 等,表明 PMDD 肝气郁证的发病机制可能与海马脑区中 Ywhah 及 Prkaca 等蛋白的表达相关。Zhang 等^[48]通过研究黄芩苷对皮质酮诱导的抑郁模型组小鼠下丘脑组织样本的影响,发现黄芩苷处理后,共鉴定出 370 个 DEPs,其中上调 114 个,下调 256 个,通过 GO 富集发现 DEPs 主要参与磷酸化、磷脂酰丝氨酸结合和糖皮质激素受体介导的信号通路,表明黄芩素能够恢复皮质酮诱导的糖皮质激素受体磷酸化异常,从而发挥抗抑

郁作用。Zhou 等^[49]通过研究百合鳞茎多糖对源于卵巢切除术和 CUMS 模型小鼠前额叶皮层组织样本的影响,发现百合鳞茎多糖可能通过保护神经递质、神经营养因子和雌激素受体 β 来缓解更年期相关的精神症状。Liu 等^[50]通过研究木犀草素对晚发型抑郁样(late-onset depression, LOD)大鼠模型脑脊液的影响,发现 113 个蛋白被认为是木犀草素治疗 LOD 的 DEPs,包括 Eph 受体 A5 配体、EPH 受体 B4、EPH 受体 A4、信号素-7A、神经轴突导向因子 G1 等,这些关键蛋白主要属于轴突引导分子家族,表明木犀草素可能通过调节轴突导向通路相关分子,改善 LOD 大鼠的认知和抑郁样行为。

4 未来研究方向与挑战

4.1 蛋白质组学技术的发展

蛋白质组学技术的快速发展为疾病机制和中药治疗机制研究提供了强大的工具。近年来,质谱技术的飞速发展使得蛋白质组学能够在更高的灵敏度和分辨率下进行分析,从而识别出复杂生物样本中的低丰度蛋白质^[37]。此外,数据非依赖采集技术的兴起,使研究者能够在 1 次实验中同时分析数百种蛋白质,极大地提高了实验的效率和数据的重现性^[51]。翻译后修饰蛋白质组学也在中医药领域活跃,研究发现柴胡疏肝散、逍遥散等中药复方可通过调节 BDNF/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路的磷酸化水平改善神经可塑性,为抗抑郁机制提供新证据;酸枣仁皂苷 A 通过抑制泛素-蛋白酶体系统减少突触蛋白降解,发挥抗抑郁作用^[52]。

4.2 蛋白质组学与其他组学技术的结合

蛋白质组学与其他组学技术的结合为生物医学研究提供了更为全面的视角。通过将蛋白质组学与基因组学、转录组学和代谢组学等技术相结合,能够更深入地理解生物系统的复杂性。如 Burtcher 等^[53]通过热蛋白质组学技术与转录组学结合,发现聚 ADP 核糖聚合酶抑制剂通过激活 Hippo 信号通路,进而抑制卵巢癌细胞增殖,提示 Hippo 信号通路可能成为肿瘤治疗的新靶点。此外,随着人工智能和机器学习技术的发展,数据整合和分析的能力得到显著提升,为多组学数据的综合分析提供了新的可能性^[54]。未来的研究应致力于开发新的整合分析工具,以便更好地解析复杂生物体系中的相互作用和动态变化,从而推动个性化医疗的进展。

5 结语

蛋白质组学作为一种重要的研究工具,在探索

中药作用机制及其临床应用潜力方面发挥重要作用。通过对抑郁症相关蛋白质的系统分析,能够揭示中药成分如何影响神经生物学途径,从而为抑郁症的治疗提供新的理论基础与实践指导。中药在抑郁症治疗中的独特优势在于其多靶点的作用机制,能够同时调节多条生物途径,这与现代药物往往是单一靶点的策略形成鲜明对比。

随着蛋白质组学在中医药抗抑郁研究广泛应用,其缺陷也随之体现,主要表现为(1)复杂系统检测难,难以全面捕捉中药多成分、多靶点、低丰度蛋白修饰的复杂网络;(2)样本异质与标准化,证型异质性及样本处理缺乏标准,增加分析复杂性,降低数据可比性;(3)数据整合与验证弱,多组学联合分析技术不成熟;差异蛋白与中药成分中医理论关联缺乏系统性验证;(4)模型转化与样本限制,动物模型蛋白质组与人类存在差距;临床脑组织难获取,外周样本反映中枢机制存疑;(5)中医药特有挑战,复方协同作用机制不明;“郁证”蛋白质组特征未建立,中西医分型对接困难。总之,蛋白质组学在中医药抗抑郁研究中需进一步解决技术瓶颈、标准化问题等难题。

因此,蛋白质组学在中药抗抑郁研究中的应用潜力巨大。随着技术的不断进步,结合多组学数据(如转录组学、代谢组学等),为深入理解中药的复杂作用提供更加全面的视角。此外,加强基础研究与临床实践的结合,将为中药在抑郁症治疗中的应用开辟新的路径。总之,蛋白质组学在中药抗抑郁研究中扮演着不可或缺的角色,通过整合不同研究的成果与观点,未来我们有望进一步推动中药的科学化发展,为抑郁症患者提供更加有效的治疗选择。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zhuang W, Liu S L, Xi S Y, *et al.* Traditional Chinese medicine decoctions and Chinese patent medicines for the treatment of depression: Efficacies and mechanisms [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 307: 116272.
- [2] Yang W S, Yin H, Wang Y C, *et al.* New insights into effects of Kaixin Powder on depression via lipid metabolism related adiponectin signaling pathway [J]. *Chin Herb Med*, 2023, 15(2): 240-250.
- [3] 尹丽, 黄菊云, 卢成淑, 等. 多组学整合策略在中药抗抑郁机制研究中的应用 [J]. *现代中医药*, 2024, 44(2): 1-7.
- [4] 张子童, 秦雪梅, 刘晓节. 线粒体质量控制介导脏脂-线粒体交互网络的中药复方抗抑郁机制研究进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(17): 6378-6388.
- [5] 陈伟康, 令狐婷, 任燕. 中药治疗抑郁症作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(11): 4090-4102.
- [6] 王慧敏, 秦雪梅, 刘晓节. 脑-肠交互视域下抑郁症与胃肠疾病共病的中西药调节及其机制研究进展 [J]. *中草药*, 2024, 55(1): 332-343.
- [7] 王春芳, 田文国, 陈金鹏, 等. 中药抗抑郁作用及其机制研究进展 [J]. *中草药*, 2022, 53(9): 2890-2901.
- [8] Sun C Y, Gao M Z, Qiao M Q. Research progress of traditional Chinese medicine compound “Xiaochaihu Decoction” in the treatment of depression [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 159: 114249.
- [9] 曾九僧, 纪雅菲, 方洋, 等. NLRP3 炎症小体在抑郁症中的作用及中药干预研究进展 [J]. *中草药*, 2021, 52(11): 3418-3428.
- [10] 吴丹, 高耀, 向欢, 等. PI3K/Akt 信号通路在抑郁症及抗抑郁中药作用机制研究中的进展 [J]. *中草药*, 2019, 50(18): 4461-4469.
- [11] Yang Y, Chen Y K, Xie M Z. Exploring the transformative impact of traditional Chinese medicine on depression: Insights from animal models [J]. *World J Psychiatry*, 2024, 14(5): 607-623.
- [12] Liu N, Liu M, Jiang M W, *et al.* Isoliquiritigenin alleviates the development of alcoholic liver fibrosis by inhibiting ANXA2 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 159: 114173.
- [13] Gao P, Yuan S, Wang Y H, *et al.* Corydalis decumbens and tetrahydropalmatrubin inhibit macrophages inflammation to relieve rheumatoid arthritis by targeting Fosl2 [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 341: 119348.
- [14] Wu X, Han X J, Li L L, *et al.* iTRAQ-based quantitative proteomics and target-fishing strategies reveal molecular signatures on vasodilation of Compound Danshen Dripping Pills [J]. *Chem Biol Interact*, 2020, 316: 108923.
- [15] Chen Y W, Wang R Y, Li X, *et al.* Progress of research on the treatment of depression by traditional Chinese medicine prescriptions [J]. *Heliyon*, 2024, 10(15): e34970.
- [16] 赵源, 杨琳, 于亚明, 等. 蛋白质组学技术及其在氟中毒研究中的应用 [J]. *黑龙江畜牧兽医*, 2024(10): 27-31.
- [17] Jaber M, Kahwaji H, Nasr S, *et al.* Precision medicine in depression: The role of proteomics and metabolomics in personalized treatment approaches [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2024, 1456: 359-378.
- [18] 陈梦琪, 彭淼曦, 刘婧文, 等. 靶向蛋白质组学技术在食品安全检测的应用 [J]. *食品科学*, 2024, 45(23): 23297-23310.
- [19] Meehan S D, Abdelrahman L, Arcuri J, *et al.* Proteomics

- and systems biology in optic nerve regeneration [J]. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2021, 127: 249-270.
- [20] Jiang Y M, Rex D A B, Schuster D, *et al.* Comprehensive overview of bottom-up proteomics using mass spectrometry [J]. *ArXiv*, 2023: 2311.07791v1.
- [21] Dong X Z, Wang D X, Zhang T Y, *et al.* Identification of protein targets for the antidepressant effects of Kai-Xin-San in Chinese medicine using isobaric tags for relative and absolute quantitation [J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(2): 302-310.
- [22] Zhang K, He M Y, Su D M, *et al.* Quantitative proteomics reveal antidepressant potential protein targets of Xiaochaihutang in corticosterone induced model of depression [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 231: 438-445.
- [23] 高耀, 李肖, 赵慧亮, 等. 基于 iTRAQ 蛋白质组学技术探讨逍遥散对慢性温和不可预知应激大鼠海马组织的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(6): 3256-3261.
- [24] Chen Y Y, Wang W R, Fu X, *et al.* Investigation of the antidepressant mechanism of combined *Radix Bupleuri* and *Radix Paeoniae Alba* treatment using proteomics analysis of liver tissue [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2021, 1179: 122858.
- [25] Zhu X F, Li T, Hu E, *et al.* Proteomics study reveals the anti-depressive mechanisms and the compatibility advantage of Chaihu-Shugan-San in a rat model of chronic unpredictable mild stress [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 12: 791097.
- [26] 戴国梁, 孙冰婷, 陈泽瑀, 等. 基于定量蛋白质组学技术探讨交泰丸抗抑郁的作用机制 [J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(23): 6500-6508.
- [27] 刘世钰. 养心氏片抗抑郁的蛋白组学及代谢组学研究 [D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2018.
- [28] 谭婧萱. 基于代谢组-蛋白质组-微生物组探究柴胡疏肝散和贯叶连翘抗抑郁作用机制 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2023.
- [29] 温小雨, 孙玉浩, 李卓嫔, 等. 加味逍遥散治疗肝癌并发抑郁症模型大鼠的网络药理学及蛋白质组学分析 [J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(32): 5132-5142.
- [30] Huang R L, Gong S L, Xiong B C, *et al.* A classic prescription alleviates inflammation in CUMS model mice via modulating MYDGF/MAP4K4/NF- κ B signaling pathway, verified through UPLC-HRMS and proteomics analysis [J]. *Heliyon*, 2024, 10(14): e34596.
- [31] Wang H Z, Luo W L, Zeng N X, *et al.* Cerebrospinal fluid proteomics reveal potential protein targets of JiaWeiSiNiSan in preventing chronic psychological stress damage [J]. *Pharm Biol*, 2021, 59(1): 1065-1076.
- [32] Sun Y Z, Wang Z Y, Wang C G, *et al.* Psycho-cardiology therapeutic effects of Shuangxinfang in rats with depression-behavior post acute myocardial infarction: Focus on protein S100A9 from proteomics [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 144: 112303.
- [33] 李惠珍, 曾宁溪, 刘凯歌, 等. 二仙汤抗迟发性抑郁症神经发生障碍的脑脊液蛋白质组学初步研究 [J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(23): 6231-6242.
- [34] Wu Y, Hao Y, Yu G H, *et al.* Quantitative proteomics reveals the therapeutic effects of RFAP against depression via pathway regulation of long-term depression and potentiation [J]. *Heliyon*, 2023, 9(3): e13429.
- [35] Chen Y, Chen X X, Zhang J L, *et al.* Network pharmacology and experimental evidence: ERK/CREB/BDNF signaling pathway is involved in the antidepressive roles of Kaiyu Zhishen Decoction [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 329: 118098.
- [36] 肖志刚. 化浊解毒疏肝方调节海马神经发生抗抑郁作用机制研究 [D]. 石家庄: 河北中医学院, 2021.
- [37] 汪保英, 李雅静, 田磊, 等. 基于肝脏蛋白质组学探讨加味丹栀逍遥散的抗抑郁作用及机制 [J]. *河南师范大学学报: 自然科学版*, 2024, 52(1): 150-157.
- [38] 祁祥, 卢健棋, 温志浩, 等. 基于网络药理学与分子对接的温胆汤治疗冠心病合并抑郁作用机制探讨 [J]. *药物评价研究*, 2022, 45(8): 1540-1548.
- [39] Chen C, Hu Y, Dong X Z, *et al.* Proteomic analysis of the antidepressant effects of Shen-Zhi-Ling in depressed patients: Identification of proteins associated with platelet activation and lipid metabolism [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2018, 38(5): 1123-1135.
- [40] Zhao A M, Ma B, Xu L, *et al.* Jiedu Tongluo Granules ameliorates post-stroke depression rat model via regulating NMDAR/BDNF signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 662003.
- [41] 冯渝梅, 李惠珍, 艾志福, 等. 柴胡防治精神神经疾病的共有物质基础及其生物学机制系统解析 [J]. *中草药*, 2024, 55(1): 307-319.
- [42] 刘黎明, 彭帅军, 苏攀, 等. 远志抗抑郁作用机制研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(5): 300-309.
- [43] 周梓洋, 赵艺欣, 于静波, 等. 甘草活性成分及抗抑郁机制的研究进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(11): 4136-4146.
- [44] Guo J J, Zhang F, Gao J F, *et al.* Proteomics-based screening of the target proteins associated with antidepressant-like effect and mechanism of Saikosaponin A [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(1): 174-188.
- [45] 张腾. 慢性应激诱导的青年雄性抑郁大鼠的脑蛋白质组学研究及大黄素干预 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2017.
- [46] Zeng N X, Li H Z, Wang H Z, *et al.* Exploration of the

- mechanism by which icariin modulates hippocampal neurogenesis in a rat model of depression [J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(3): 632-642.
- [47] 牟翔宇. 肝疏泄不及病理与疏肝药理-PMDD 肝气郁证大鼠主要病理变化与柴芍皂苷主要药效机理研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2019.
- [48] Zhang K, He M Y, Wang F, *et al.* Revealing antidepressant mechanisms of baicalin in hypothalamus through systems approaches in corticosterone- induced depressed mice [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 834.
- [49] Zhou X D, Zheng Y, Sharma R, *et al.* Total polysaccharides of lily bulb ameliorate menopause-like behavior in ovariectomized mice: Multiple mechanisms distinct from estrogen therapy [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 6869350.
- [50] Liu K G, Li H Z, Zeng N X, *et al.* Exploration of the core pathways and potential targets of luteolin treatment on late-onset depression based on cerebrospinal fluid proteomics [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3485.
- [51] Albrecht V, Müller-Reif J, Nordmann T M, *et al.* Bridging the gap from proteomics technology to clinical application: Highlights from the 68th benzon foundation symposium [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2024, 23(12): 100877.
- [52] Li J P, Smith L S, Zhu H J. Data-independent acquisition (DIA): An emerging proteomics technology for analysis of drug-metabolizing enzymes and transporters [J]. *Drug Discov Today Technol*, 2021, 39: 49-56.
- [53] Burtscher M L, Gade S, Garrido-Rodriguez M, *et al.* Network integration of thermal proteome profiling with multi-omics data decodes PARP inhibition [J]. *Mol Syst Biol*, 2024, 20(4): 458-474.
- [54] Cui M, Deng F, Disis M L, *et al.* Advances in the clinical application of high-throughput proteomics [J]. *Explor Res Hypothesis Med*, 2024, 9(3): 209-220.

[责任编辑 赵慧亮]