

李筱楠,雍淇文,张铭,等. 基于网络药理学的栀子-川芎药对抗抑郁实验研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(5): 47-53.  
Li XN, Yong QW, Zhang M, et al. Experimental Research on the Antidepressant Activity of *Gardenia jasminoides Ellis*-processed *Ligusticum* Based on Network Pharmacology [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(5): 47-53.  
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2020.05.008

# 基于网络药理学的栀子-川芎药对抗抑郁实验研究

李筱楠<sup>1</sup>,雍淇文<sup>2</sup>,张 铭<sup>3</sup>,姚文静<sup>2</sup>,王佳豪<sup>2</sup>,冯 强<sup>2</sup>,王 娜<sup>2\*</sup>,  
王俊霞<sup>2\*</sup>,崔力剑<sup>4</sup>

(1.石家庄铁路职业技术学院,石家庄 050000; 2.河北医科大学,石家庄 050000;  
3.宁晋县中西医结合医院检验科,河北 邢台 055550; 4.河北中医学院,石家庄 050000)

**【摘要】** 目的 基于网络药理学研究栀子-川芎药对抗抑郁物质基础及作用机制,并使用 ICR (Institute of Cancer Research) 小鼠进行栀子-川芎药对抗抑郁物质基础的初步测试。方法 通过 web of science, CNKI, sciencedirect 等数据库,收集栀子-川芎药对治疗抑郁症的活性成分并根据类药性原则进行筛选。使用 Swiss Target Prediction database 及 GeneCards 进行栀子-川芎药对抗抑郁作用靶点预测及筛选。通过 String 数据库对筛选出的靶点进行蛋白相互作用分析,并采用 cluego 软件对关键抗抑郁作用靶点进行信号通路的富集分析。在此基础上构建栀子-川芎药对抗抑郁活性成分-作用靶点-信号通路网络,并通过 Cytoscape 3.7.0 软件对其进行拓扑分析。根据分析结果,对栀子-川芎抗抑郁靶标网络中筛选出的排名前四位的化合物进行 ICR 小鼠抗抑郁活性初步测试。结果 基于 Cytoscape 3.7.0 软件的分析结果,发现栀子-川芎药对抗抑郁的活性成分主要为 4-methoxyphenethyl-butyl ether, jasminoside J, Gardenal-I 和丁基苯酞,主要作用靶点为 COMT, HTR1A, DRD2, SLC6A4, SLC6A3, MAOA, GRM5, DRD4, DRD3, HTR2A, HTR3A, GRIA1, APP, HTR1B 和 GRM1 等,主要信号通路为 Serotonergic synapse 和 Dopaminergic synapse。动物实验表明,与空白组相比,阳性对照组、丁基苯酞及 Gardenal-I 中、高剂量组均能显著性减少不动时间,4-methoxyphenethyl-butyl ether 高剂量组能减少不动时间,进一步验证了丁基苯酞、Gardenal-I、4-methoxyphenethyl-butyl ether 具有一定的抗抑郁活性,而 jasminoside J 组未能明显减少不动时间,显示无抗抑郁活性。结论 基于网络药理学预测及动物实验初步验证,栀子-川芎药对抗抑郁的物质基础为丁基苯酞、Gardenal-I、4-methoxyphenethyl-butyl ether,此实验为进一步研究栀子-川芎药对抗抑郁的作用机制和筛选抗抑郁新药奠定基础。

**【关键词】** 网络药理学;抑郁症;栀子;川芎;ICR 小鼠

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2020) 05-0047-07

## Experimental Research on the Antidepressant Activity of *Gardenia jasminoides Ellis*-processed *Ligusticum* Based on Network Pharmacology

LI Xiaonan<sup>1</sup>, YONG Qiwen<sup>2</sup>, ZHANG Ming<sup>3</sup>, YAO Wenjing<sup>2</sup>, WANG Jiahao<sup>2</sup>, FENG Qiang<sup>2</sup>,  
WANG Na<sup>2\*</sup>, WANG Junxia<sup>2\*</sup>, Cui Lijian<sup>4</sup>

**【基金项目】** 河北省自然科学基金资助项目(H2017206281);河北省高等学校科学技术研究项目(QN2018132);河北省重点研发计划自筹项目(17210329);河北医科大学大学生创新性实验计划(USIP2019122, USIP2019228);河北省中医药管理局项目(2014008)。

**【作者简介】** 李筱楠(1981—),男,讲师,硕士,从事网络药理学及计算机网络技术研究。E-mail: addressed@163.com

**【通信作者】** 王娜(1982—),女,讲师,博士,中药药效物质基础研究方向。E-mail: woshihuaxisha@163.com

王俊霞(1962—),女,教授,博士,分子遗传学方向。E-mail: wangjunx62@163.com \* 共同通信作者

- (1. Shijiazhuang Institute of Railway Technology, Shijiazhuang 050000, China. 2. Hebei medical university, Shijiazhuang 050000. 3. Laboratory Medicine, Ningjin Integrative Medicine Hospital, Xingtai 055550. 4. Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050000)

**【Abstract】 Objective** Objective Based on the network pharmacology approach, this paper aimed to study the useful material base and functioning mechanism of *Gardenia jasminoides Ellis* and *Ligusticum* for the treatment of depression. Their antidepressant effects were initially tested and verified using ICR (Institute of Cancer Research) mice. **Methods** Effective compounds of *Gardenia jasminoides Ellis* and *Ligusticum wallichii* were collected from the Web of Science, CNKI, and ScienceDirect Databases. Then, the chosen ingredients were further selected or screened according to their generic drug-like principle. The Swiss Target Prediction Database and GeneCards were used to predict and identify the target components with antidepressant activity. Furthermore, the String Database was used to annotate protein interactions, and ClueGO software was used to perform the enrichment analysis of concentrated signal passages for those key functioning targets of the antidepressant activity. Based on the above information, the “ingredient-target-signal-pathway” network was constructed, and its topological analysis was conducted by Cytoscape 3.7.0 software. Based on the result of this analysis, the top 4 compounds were tested for their antidepressant effect in ICR mice. **Results** Based on Cytoscape 3.7.0 software, the active ingredients with antidepressant effects were 4-methoxyl-phenethyl-butyl ether, jasminoside J, Gardenal-I, and butylphthalide. The main effective targets were COMT, HTR1A, DRD 2, SLC6A4, SLC6A3, MAOA, GRM5, DRD4, DRD3, HTR2A, HTR3A, GRIA1, APP, HTR1B, and GRM1. The main pathways of antidepressants were serotonergic and dopaminergic synapses. Animal experiments showed that the positive control groups, the medium and high dose groups of butylphthalide and Gardenal-I, and the high dose groups of 4-methoxyl-phenethyl-butyl ether could significantly reduce the immobility time compared with the blank groups, which further verified the antidepressant activity of these ingredients. Jasminoside J could not reduce the immobility time, indicating that it did not show an antidepressant effect. **Conclusions** Based on network pharmacology and animal experiments, the active ingredients with antidepressant activity were 4-methoxyl-phenethyl-butyl ether, Gardenal-I, and butylphthalide, which provide references for further research.

**【Keywords】** network pharmacology; depression; *Gardenia jasminoides Ellis*; *Ligusticum*; ICR mice

抑郁症 (major depressive disorder, MDD) 是以显著而持久的心境低落、思维迟缓和认知功能损害为主要临床症状的疾病<sup>[1]</sup>。据 WHO 统计:2005 到 2015 十年间,全球抑郁症患者人数增长 18.4%,已达 3.22 亿。抑郁症会导致患者有自杀、自残等行为,目前每年约 80 万人因此自杀,同时抑郁症也是全球首要致残因素。可见抑郁症已经成为严重的全球性公共卫生问题<sup>[2]</sup>。中国的抑郁症患病率为 4.2%,属于高患病率国家之一<sup>[3]</sup>。

长期以来,传统药物治疗一直是对抗抑郁症的重要手段,而中药抗抑郁效果尤为突出。根据一项荟萃分析研究显示,单独采用中药治疗抑郁症的效果优于安慰剂,与化药相当,且副作用发生率比化药少<sup>[4]</sup>。

由苍术、香附、川芎、神曲、栀子组成的经典方剂越鞠丸,始载于元代著名医家朱震亨的《丹溪心法》——“越鞠丸,解诸郁”。现代临床和药理学研究均表明,越鞠丸具有抗抑郁活性<sup>[5]</sup>。有学者对越鞠丸依次拆方,将不同中药药对组合,并通过动物实验对其进行抗抑郁作用的筛选,结果发现栀子—川芎组合为越鞠丸发挥抗抑郁作用的关键药对,且

川芎能够提高栀子的抗抑郁效果<sup>[6-7]</sup>,但栀子-川芎药对的抗抑郁物质基础和作用机制还鲜有报道。本文拟采用网络药理学研究方法,对栀子-川芎抗抑郁的主要功效成分及其作用机制进行探讨,以期揭示栀子-川芎在越鞠丸中配伍的科学内涵。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验动物

5 周龄雄性 ICR 小鼠,224 只,体重 23~25 g, SPF 级,购于河北医科大学动物学部 [SCXK(冀)2018-004],饲养条件:恒温(23±2)℃,恒湿(60±5)%,光暗周期循环(12/12 h),分笼饲养,自由摄取食物及水,饲养于河北医科大学医学与健康研究实验动物公共服务平台 [SYXK(冀)2018-0008]。所涉及的实验获得河北医科大学医学伦理委员会批准(NO IACUC-Hebmu-2019004),并根据 3R 原则对实验动物的饲养及使用给予人道关怀。

### 1.2 主要试剂

丁基苯酞、Jasminoside J、Gardenal-I、4-methoxyl-phenethyl-butyl ether、由实验室自制;盐酸氟西汀购

于上海源叶生物科技有限公司。

### 1.3 实验方法

#### 1.3.1 化学成分的收集与整理

通过 Web of Science, CNKI, Sciencedirect 等数据库进行文献检索,收集到栀子中的化学成分 219 个,川芎 121 个。然后采用 ChemBioDraw Ultra 14.0 绘制所有化学成分的结构式,保存为 cdx 格式。再采用 OpenBable 2.4.1 将 cdx 格式转换为 SMILE 格式,备用。

#### 1.3.2 类药性分析

类药性是口服中药成分的重要参数,本文将上述收集得到的栀子-川芎药对的化合物导入 Swiss ADME,预测其吸收性质,并筛选出符合类药性五原则的化合物(即 Lipinski #violations=0)。

#### 1.3.3 化合物作用靶点的预测

将栀子-川芎中符合类药性五原则的化合物导入 Swiss Target Prediction 数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch/>),进行化合物的作用靶点分析。下载包含靶标预测结果的数据文件,备用。

#### 1.3.4 栀子-川芎抗抑郁的相关作用靶点筛选

在 GeneCards 数据库(<http://www.genecards.org/>)中检索与抑郁症相关的疾病靶点(relevance score>150),并将上述靶点与栀子-川芎的化合物作用靶点进行匹配,相同的靶点即被认为是栀子-川芎抗抑郁活性成分的潜在作用靶点。

#### 1.3.5 蛋白质相互作用网络构建与分析

将栀子-川芎抗抑郁活性成分的潜在作用靶点导入 String 数据库(<https://string-db.org/>),进行蛋白质相互作用网络分析,分析结果保存为 TSV 格式文件,保存文件中的 node1、node2 和 Combined score 等信息,然后导入 Cytoscape Version 3.7.0 进行蛋白质相互作用网络分析,根据 degree 值对栀子川芎抗抑郁的关键靶点进行预测。

#### 1.3.6 栀子-川芎抗抑郁关键靶点的信号通路分析

采用 Cytoscape Version 3.7.0 软件中的 cluego 插件,对栀子-川芎药对的关键抗抑郁作用靶点进行 KEGG 信号通路分析,设定阈值  $P<0.05$ 。

#### 1.3.7 栀子-川芎药对化学成分-作用靶点-信号通路网络构建与分析

将栀子-川芎抗抑郁的关键靶点、与关键抗抑郁靶点对应的抗抑郁活性成分以及抗抑郁关键靶点的信号通路,导入 Cytoscape Version 3.7.0 软件,

构建栀子-川芎抗抑郁活性成分-作用靶点-信号通路网络。在该作用网络中,节点分别代表活性成分、作用靶点或信号通路,边代表活性成分-作用靶点、作用靶点-信号通路相连接,若与活性成分相对应的作用靶点在某一信号通路中,也将该活性成分与该信号通路以边相连接。

#### 1.3.8 实验动物分组及给药

强迫游泳实验和悬尾实验各采用 224 只小鼠,随机分为 28 组,每组 8 只,分别为空白对照组(蒸馏水),阳性对照组盐酸氟西汀(10 mg/kg),丁基苯酞组(10、30、90 mg/kg),Gardenal-I 组(50、100、200 mg/kg),Jasminoside J 组(10、30、90 mg/kg),4-methoxyl-phenethyl-butyl ether 组(10、30、90 mg/kg)。依据文献<sup>[6-7]</sup>及前期预实验结果,实验动物连续灌胃给予相应药物 14 d。

#### 1.3.9 小鼠悬尾实验

在第 14 天,小鼠灌胃给药 60 min 后,用胶带将小鼠悬于距地面 50 cm 处的尾部,胶带贴于距尾部 1 cm 处。开始时小鼠头部可上下左右摆动,一段时间后因失望而使活动减少,即出现间断性不动状态。整个实验需要 6 min 完成,记录最后 4 min 内累积不动时间。

#### 1.3.10 小鼠强迫游泳实验

在第 14 天,小鼠灌胃给药 60 min 后,将小鼠分别放入一个直径为 20 cm,高度为 50 cm 的圆筒中,圆筒中水的高度为 40 cm,水温为  $(24\pm 1)^{\circ}\text{C}$ 。观察时间为 6 min,记录后 4 min 内的累积不动时间。

### 1.4 统计学方法

实验数据采用平均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间差异采用单因素方差分析, $0.01<P<0.05$ 表示有显著性差异, $P<0.01$ 表示极显著性差异。

## 2 结果

### 2.1 栀子-川芎活性成分的抗抑郁靶点预测

通过类药性分析,栀子和川芎两种药材中分别有 92 和 87 个化合物符合类药性五原则的要求,通过 Swiss Target Prediction 数据库发现上述两种药材的化合物的作用靶点分别有 1380 和 1433 个,去除重复后,分别得到 293 和 329 个靶点。通过与 GeneCards 数据库中的抑郁症相关基因进行对比,发现分别有 23 和 19 个与栀子和川芎治疗抑郁症相关的作用靶点,其中两种药材共有的抗抑郁相关靶点为 11 个,详见表 1。

**表 1** 梔子-川芎药对潜在的抗抑郁靶点信息  
**Table 1** Information on the protein targets of the active ingredients in *Gardenia jasminoides* Ellis-processed *Ligusticum* and their antidepressant effects

排序 NO.	蛋白质 ID PDB ID	靶点 Target	药物名称 Medicine name
1	P21964	COMT	梔子、川芎 Gardenia, Chuanxiang
2	P14416	DRD2	梔子、川芎 Gardenia, Chuanxiang
3	P49841	GSK3B	梔子、川芎 Gardenia, Chuanxiang
4	P21397	MAOA	梔子、川芎 Gardenia, Chuanxiang
5	P10636	MAPT	梔子、川芎 Gardenia, Chuanxiang
6	P29475	NOS1	梔子、川芎 Gardenia, Chuanxiang
7	P04150	NR3C1	梔子、川芎 Gardenia, Chuanxiang
8	P05129	PRKCG	梔子、川芎 Gardenia, Chuanxiang
9	P23975	SLC6A2	梔子、川芎 Gardenia, Chuanxiang
10	Q01959	SLC6A3	梔子、川芎 Gardenia, Chuanxiang
11	P31645	SLC6A4	梔子、川芎 Gardenia, Chuanxiang
12	P08183	ABCB1	梔子 Gardenia
13	P35462	DRD3	梔子 Gardenia
14	P04062	GBA	梔子 Gardenia
15	P42261	GRIA1	梔子 Gardenia
16	P42263	GRIA3	梔子 Gardenia
17	Q13255	GRM1	梔子 Gardenia
18	P41594	GRM5	梔子 Gardenia
19	P08908	HTR1A	梔子 Gardenia
20	P28222	HTR1B	梔子 Gardenia
21	P28223	HTR2A	梔子 Gardenia
22	P28335	HTR2C	梔子 Gardenia
23	P46098	HTR3A	梔子 Gardenia
24	P05067	APP	川芎 Chuanxiang
25	P08172	CHRM2	川芎 Chuanxiang
26	P33261	CYP2C19	川芎 Chuanxiang
27	P21917	DRD4	川芎 Chuanxiang
28	Q13451	FKBP5	川芎 Chuanxiang
29	Q02750	MAP2K1	川芎 Chuanxiang
30	P36507	MAP2K2	川芎 Chuanxiang
31	Q99572	P2RX7	川芎 Chuanxiang

**2.2 蛋白相互作用网络构建与分析**

将上述 31 个作用靶蛋白导入 String 数据库,限定物种为人,获取的蛋白相互作用结果导入 Cytoscape 软件,构建相互作用网络并进行分析,结果见图 1。

图中节点表示蛋白,边表示蛋白之间的关联,节点越大表示 degree 值越大,说明其在梔子-川芎抗抑郁过程中就可以发挥更重要的作用。在图 1 中,degree 值大于中位数的靶点分别为 COMT、HTR1A、DRD2、SLC6A4、SLC6A3、MAOA、GRM5、DRD4、DRD3、HTR2A、HTR3A、GRIA1、APP、HTR1B 和 GRM1。

**2.3 信号通路分析**

利用 Cytoscape Version 3.7.0 软件中的 cluego 插件进行 KEGG 信号通路分析。如图 2 所示,梔子-

川芎抗抑郁关键靶点主要涉及 Serotonergic synapse、Dopaminergic synapse、Taste transduction、Gap junction、Long-term potentiation、Cocaine addiction 和 Amphetamine addiction 等 7 条信号通路。

**2.4 梔子-川芎的抗抑郁活性成分-作用靶点-信号通路网络分析**

将梔子-川芎抗抑郁活性成分、作用靶点和信号通路导入 Cytoscape 软件,构建了活性成分-作用靶点-信号通路网络,结果见图 3。图中红色和黄色分别代表梔子和川芎的抗抑郁活性成分,蓝色为抗抑郁关键靶点,绿色代表信号通路。Degree 值是评价某节点在整个靶标网络中重要性的关键参数。本文采用 Cytoscape 软件中的 Tools-Analyze Network 插件,计算出靶标网络中所有节点的 degree 值。根据 degree 值,发现梔子-川芎药对的关键活性成分为

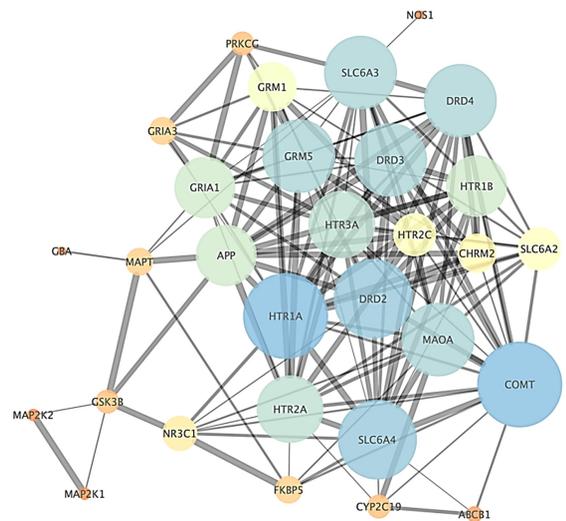


图 1 梔子-川芎药对的蛋白质互作网络图

Figure 1 Protein-protein interactions involved in the antidepressant effects of *Gardenia jasminoides* Ellis-processed *Ligusticum*

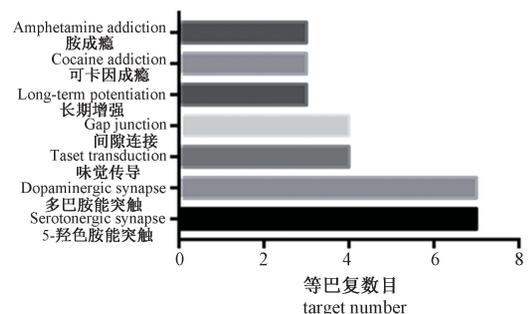


图 2 梔子-川芎抗抑郁关键靶点的 KEGG 信号通路富集分析

Figure 2 KEGG pathway enrichment analysis of *Gardenia jasminoides* Ellis-processed *Ligusticum* compounds with antidepressant activity

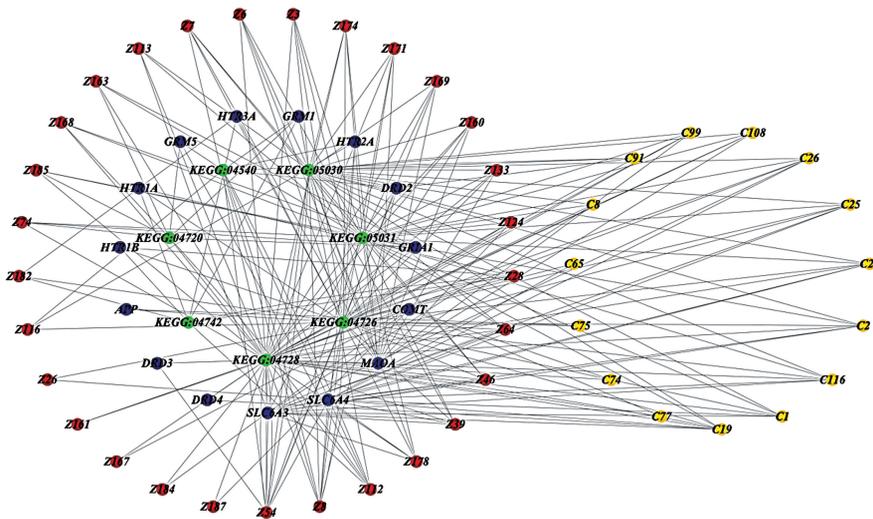


图 3 栀子-川芎药对抗抑郁活性成分-作用靶点-信号通路网络

Figure 3 Component-target-pathway network of *Gardenia jasminoides* Ellis-processed *Ligusticum* compounds with antidepressant activity

jasminoside J (Z54)、4-methoxyl-phenethyl-butyl ether (Z8)、butylphthalide (C19, 丁基苯酞)、Gardenal-I (Z112) (degree 值均≥7, 在栀子-川芎药对的活性成分中排名前四), 活性成分名称和结构式见图 4; 关键信号通路为 KEGG:04728 (Dopaminergic synapse) 和 KEGG:04726 (Serotonergic synapse) (degree 值均≥39)。

2.5 药理活性验证

在悬尾实验和强迫游泳实验中, 与空白组相比, 阳性对照组、丁基苯酞和 Gardenal-I 中、高剂量组均能显著性减少不动时间、4-methoxyl-phenethyl-butyl ether 高剂量组能减少不动时间(见表 2), 进一步验证了这几个化合物具有一定抗抑郁活性, 但 jamoside J 组显示未能明显减少不动时间, 说明 jamoside J 未显示出明显的抗抑郁活性。

抑郁症是严重影响国人健康的重大疾病, 现代研究发现, 越鞠丸具有明确的抗抑郁效果, 而栀子-川芎是越鞠丸中抗抑郁的主要活性药对<sup>[7-8]</sup>, 其中栀子苦寒, 可化郁久之热, 又因其具有解郁除烦之效, 因此, 丹栀逍遥散、栀子豉汤等多种抗抑郁的经典方剂中均配伍有栀子, 多项研究报道也发现栀子是临床治疗抑郁症的一味常用中药<sup>[9-10]</sup>。川芎为血中气药, 上行头目, 下调经水, 中开郁结。川芎配伍栀子可引其上行头目, 发挥增加疗效之功<sup>[11-12]</sup>, 但是两种配伍的抗抑郁物质基础和作用机制还不明确。

3 讨论

本研究利用网络药理学的方法, 探讨栀

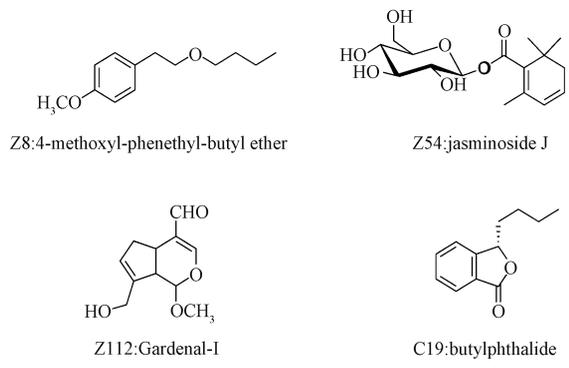


图 4 栀子-川芎抗抑郁活性成分

Figure 4 Components of *Gardenia jasminoides* Ellis-processed *Ligusticum* with antidepressant effects

子-川芎药对配伍治疗抑郁症的活性成分、活性靶点及相关的通路。通过数据挖掘找到栀子和川芎的成分共 179 个, 进一步根据 degree 值筛选出栀子-川芎药对的关键活性成分为 jamoside J、4-methoxyl-phenethyl-butyl ether、butylphthalide(丁基苯酞)、Gardenal-I, 其中丁基苯酞是川芎中重要的活性成分之一, 目前已经发现其对中枢神经系统和心血管系统的多种疾病具有良好的治疗作用<sup>[13]</sup>。药理实验已经表明, 川芎能改善长期慢性应激实验大鼠的抑郁症状<sup>[13]</sup>。临床研究表明, 丁基苯酞联合化药(帕罗西汀、氟西汀、曲唑酮等)对卒中后抑郁的治疗效果良好, 能够保护神经功能缺损<sup>[14-16]</sup>。Gardenal-I 为栀子中环烯醚萜类结构, 已有大量实验结果证明栀子中的环烯醚萜类结构具有抗抑郁活性<sup>[17]</sup>。4-methoxyl-phenethyl-butyl ether 和 jamoside J 分别

表 2 不同化合物对悬尾和强迫游泳实验小鼠不动时间的影响( $\bar{x} \pm s, n=8$ )  
Table 2 The effects of different compounds on forced swimming and tail suspension tests in mice

组别 Groups	剂量(mg/kg) Dose	不动时间(s) Immobility time	
		悬尾实验 Tail suspension test	强迫游泳实验 Forced swimming test
空白组 Control group	-	101.2±5.5	99.5±6.6
盐酸氟西汀 Fluoxetine hydrochloride	10	55.6±5.2**	57±5.9**
丁基苯酞 Butylphthalide	10	95.3±8.1	91.8±9.8
	30	80.8±6.3**	78.8±9.0**
	90	71.4±10.7**	66.2±5.5**
素馨属苷 J Jasminoside J	10	99.5±5.6	100±7.2
	30	96.6±4.6	97.8±5.5
	90	96.1±3.4	95.2±4.3
梔子属醛-I Gardenal-I	50	97.6±6.6	96.0±4.6
	100	94.7±5.5*	91.7±5.2*
	200	93.3±6.0*	89.5±6.4*
4-甲氧基苯乙丁醚 4-methoxyl-phenethyl-butyl ether	10	97.9±5.4	97.4±4.2
	30	95.8±5.0	93.2±5.4
	90	93.8±5.2*	89.7±5.7*

注:与空白组相比,0.01<\*P<0.05,\*\*P<0.01。

Note. Compared with the control group, 0.01<\*P<0.05,\*\*P<0.01.

为梔子中简单苯丙素类和单萜类结构,但目前就这两种化合物抗抑郁效果鲜有报道。本文在网络药理学预测基础上使用 ICR 小鼠进行了上述四类化合物抗抑郁活性初步测试。结果发现丁基苯酞和 Gardenal-I 中、高剂量组具有显著抗抑郁活性,4-methoxyl-phenethyl-butyl ether 高剂量组具有抗抑郁活性,jasminoside J 无抗抑郁活性。结合网络药理学及动物实验初步预测,丁基苯酞、Gardenal-I 及 4-methoxyl-phenethyl-butyl ether 可能是越鞠丸抗抑郁的关键性成分,但这并不代表越鞠丸的抗抑郁活性完全是由这几种成分决定的。由于网络药理学研究的方法是从“多成分-多靶点”的复杂网络体系中,筛选得到对整个网络影响最大的成分,在研究过程中,并未能考虑到药物血药浓度等问题,所以,本实验在进行动物实验验证中,也并未考虑上述几种单体成分在临床给药剂量下能否达到等问题,这也是该研究方法存在的不足之处。

此外,网络药理学预测发现梔子-川芎抗抑郁活性成分主要作用于 Dopaminergic synapse 和 Serotonergic synapse 等信号通路,而前期研究已经发现多巴胺(DA)和 5-羟色胺(5-HT)等单胺类神经递质与抑郁症的发病密切相关<sup>[18-19]</sup>。很多现代临床治疗抑郁症的一线化药也主要针对单胺类神经递质的相关靶点,提高体内单胺类神经递质的浓度

以达到治疗抑郁症的目的<sup>[20-22]</sup>。

综上所述,本文采用网络药理学研究方法,探讨了梔子-川芎药对的多成分、多靶点与抑郁症疾病之间的复杂作用网络,初步探索了梔子-川芎药对抗抑郁物质基础,为进一步研究奠定了一定的基础。

#### 参考文献:

- [1] 何叶成,姚娟,陈尚. 组胺对抑郁症大鼠运动欲望与空间记忆能力的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(1): 16-22.
- [2] World Health Organization. Depression and other common mental disorders Global health estimates. [EB/OL]. [2017-02]. [https://www.who.int/mental\\_health/management/depression/prevalence\\_global\\_health\\_estimates/en/](https://www.who.int/mental_health/management/depression/prevalence_global_health_estimates/en/).
- [3] 朱冉,张黎明,李云峰. 快速起效抗抑郁药物的潜在靶标[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2017, 31(12): 1194-1200.
- [4] Yeung WF, Chung KF, Ng KY, et al. A systematic review on the efficacy, safety and types of Chinese herbal medicine for depression [J]. J Psychiatr Res, 2014, 57: 165-175.
- [5] 任荔,吴颖昕,陈刚. 越鞠丸抗抑郁研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(10): 1429-1431.
- [6] 韩晓蕾,胡风云,田峰,等. 抑郁动物模型的研究进展及评价[J]. 临床医药实践, 2015(7): 533-536.
- [7] 冉川莲,严灿,吴丽丽,等. 抗抑郁中药复方药效学实验中给药时间与剂量的探讨[J]. 中药药理与临床, 2008, 24(4): 69-70.
- [8] 蒋麟. 以越鞠丸为基础的抗抑郁中药复方药理学作用及其机理

- 研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2004.
- [ 9 ] 陶伟伟, 肖东, 吴浩然, 等. 基于药对探讨中药复方越鞠丸抗抑郁作用配伍规律 [J]. 中国药理学通报, 2018, 34(9): 1314-1320.
- [ 10 ] 陈婷婷, 刘雅芳. 基于数据挖掘技术的中国古代抑郁症医案用药规律分析 [J]. 中医药学报, 2016, 44(3): 16-20.
- [ 11 ] 赵艳青, 滕晶, 杨洪军. 基于数据挖掘的现代中医药治疗抑郁症用药规律分析 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(10): 2042-2046.
- [ 12 ] 郑丽莉. 芎归六君子汤对实验性大鼠冠心病的治疗作用 [J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(1): 23-27, 55.
- [ 13 ] 黄志勇, 田广永, 曹玲, 等. 藜本内酯上调 miR-181b 减轻氧化低密度脂蛋白诱导人脐静脉内皮细胞炎症损伤 [J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(7): 18-23.
- [ 14 ] 徐丽丽, 汪小燕, 张奕, 等. 丁苯酞抗抑郁作用的研究 [J]. 宜春学院学报, 2016, 38(3): 23-27.
- [ 15 ] 曹姗, 刘永刚, 董辉, 等. 丁苯酞注射液改善症状性颅内动脉狭窄病人的抑郁状态 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(5): 484-487.
- [ 16 ] 吴迎春. 丁苯酞胶囊联合氟西汀对卒中后抑郁患者的疗效及神经功能缺损的影响 [J]. 中国医学创新, 2016, 13(34): 108-111.
- [ 17 ] 杨江胜, 王达鹏, 高志强, 等. 丁苯酞软胶囊联合曲唑酮治疗缺血性卒中后抑郁的效果评价 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(21): 2557-2558.
- [ 18 ] 任荔. PACAP 介导的越鞠丸快速起效抗抑郁机制及相关物质基础研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [ 19 ] Gorinski N, Bijata M, Prasad S, et al. Attenuated palmitoylation of serotonin receptor 5-HT1A affects receptor function and contributes to depression-like behaviors [J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 3924.
- [ 20 ] Fernandez SP, Broussot L, Marti F, et al. Mesopontine cholinergic inputs to midbrain dopamine neurons drive stress-induced depressive-like behaviors [J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 4449.
- [ 21 ] Kupfer DJ, Frank E, Phillips ML. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives [J]. Lancet, 2012, 379(9820): 1045-1055.
- [ 22 ] Connolly KR, Thase ME. Emerging drugs for major depressive disorder [J]. Expert Opin Emerging Drugs, 2012, 17(1): 105-126.

[ 收稿日期 ] 2019-08-12

(上接第 30 页)

## 参考文献:

- [ 1 ] Archin NM, Margolis DM. Emerging strategies to deplete the HIV reservoir [J]. Curr Opin Infect Dis, 2014, 27(1): 29-35.
- [ 2 ] 田星, 张春玉. 数字 PCR 技术概述 [J]. 国际遗传学杂志, 2017, 40(3): 141-144, 164.
- [ 3 ] 李春勇. 数字 PCR 技术原理及应用 [J]. 生物技术世界, 2014, (11): 10-13.
- [ 4 ] 丛喆, 李兆忠, 魏强, 等. SYBR Green I 实时荧光定量 RT-PCR 测定猴免疫缺陷病毒(SIV)RNA 拷贝数方法的建立 [J]. 中国实验动物学报, 2006, 14(4): 271-275.
- [ 5 ] 许琰, 冯育芳, 王卫, 等. TaqMan 探针实时荧光定量 RT-PCR 法检测 SIV/SHIV 病毒 RNA 拷贝数方法的建立 [J]. 中国比较医学杂志, 2007, 17(2): 92-95.
- [ 6 ] Morisset D, Stebih D, Milavec M, et al. Quantitative analysis of food and feed samples with droplet digital PCR [J]. PLoS One, 2013, 8(5): e62583.
- [ 7 ] Qin J, Jones RC, Ramakrishnan R. Studying copy number variations using a nanofluidic platform [J]. Nucleic Acids Res, 2008, 36(18): e116.
- [ 8 ] Barrett AN, McDonnell TC, Chan KC, et al. Digital PCR analysis of maternal plasma for noninvasive detection of sickle cell anemia [J]. Clin Chem, 2012, 58(6): 1026-1032.
- [ 9 ] Henrich TJ, Gallien S, Li JZ, et al. Low-level detection and quantitation of cellular HIV-1 DNA and 2-LTR circles using droplet digital PCR [J]. J Virol Methods, 2012, 186(1-2): 68-72.

[ 收稿日期 ] 2019-11-21