

基于网络药理学与分子对接技术探讨六味地黄丸 治疗抑郁症的作用机制*

张俊霞,晁利芹,王付

河南中医药大学,河南 郑州 450046

摘要:目的:采用网络药理学与分子对接技术研究六味地黄丸治疗抑郁症的作用机制。方法:采用中药系统药理学数据库与分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform,TCMSP)检索六味地黄丸组方中药的化学成分,利用TCMSP、PubChem数据库、BABEL软件、SwissTargetPrediction平台、SEA平台预测药物活性成分靶点;采用DisGeNET数据库获取抑郁症的靶点;运用Venn Diagram平台对六味地黄丸活性成分相关靶点及抑郁症疾病靶点进行映射,得到六味地黄丸治疗抑郁症的潜在作用靶点;将六味地黄丸治疗抑郁症的潜在作用靶点输入STRING数据库获取蛋白相互作用(protein-protein interaction,PPI)关系,并将结果输入Cytoscape 3.2.1软件构建PPI网络,筛选出关键靶点。将潜在作用靶点与六味地黄丸相关活性成分导入Cytoscape 3.2.1软件,构建“药物活性成分-潜在靶点”网络图,筛选出关键成分;将潜在靶点输入FunRich软件进行富集分析。应用DockThor软件将PPI网络中度值首位的靶点蛋白分别与六味中药中拓扑分析参数首位的活性成分进行分子对接,使用PyMOL软件做出可视化图片。结果:获得六味地黄丸活性成分40个,相关靶点3706个;抑郁症疾病靶点1478个,六味地黄丸治疗抑郁症潜在靶点38个。PPI网络拓扑分析筛选得到丝裂原活化蛋白激酶3(mitogen-activated protein kinase 3,MAPK3)为首位关键靶点。“药物活性成分-潜在靶点”网络拓扑分析筛选出关键成分为豆固醇、薯蓣皂苷、2,6,10,14,18-五甲基胍-2,6,10,14,18-五烯、丁子香酚等。将38个交集靶点输入FunRich软件进行富集分析,得到生物过程13个、细胞组分37个、分子功能15个及生物通路319条。分子对接显示6种活性成分均与MAPK3有较强的结合力。结论:六味地黄丸治疗抑郁症具有多通路、多成分、多靶点的特点。

关键词:六味地黄丸;抑郁症;网络药理学;分子对接;作用机制

DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2022.08.310

中图分类号:R284.2 文献标志码:A 文章编号:1674-8999(2022)08-1719-08

Investigate of Mechanism of Liuwei Dihuang Pill in Treatment of Depression Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology

ZHANG Junxia, CHAO Liqin, WANG Fu

Henan University of Chinese Medicine Zhengzhou Henan China 450046

Abstract: Objective: To investigate the mechanism of Liuwei Dihuang Wan in the treatment of depression by using network pharmacology and molecular docking technology. Methods: The traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform (TCMSP) was used to retrieve the chemical constituents of Liuwei Dihuang Pills. TCMSP database, PubChem database, BABEL software, SwissTargetPrediction platform, and SEA platform were used to predict medicine active ingredient targets. DisGeNET database was used to obtain targets of depression. The Venn Diagram platform was used to map the relevant targets of the active components of Liuwei Dihuang Pills and the targets of depression diseases, and the potential targets of Liuwei Dihuang Pills in the treatment of depression were obtained. The potential targets of Liuwei Dihuang Pill in the treatment of depression were entered into the STRING database to obtain the protein interaction relationship, and the results were entered into Cytoscape 3.2.1

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81804196);河南中医药大学博士基金项目(BSJJ2016-11)

software to construct a PPI network to screen out key targets. Then import the potential targets and related active ingredients of Liuwei Dihuang Pills into Cytoscape 3.2.1 software build a network diagram of "medicine active ingredients-potential targets" and screen out the key ingredients. The potential targets were entered into FunRich software for enrichment analysis. Using DockThor software the target protein with the highest median value in the PPI network was molecularly docked with the active ingredient in the first topological analysis parameter of the six traditional Chinese medicines respectively and the PyMOL software was used to make a visual picture. Results: It was concluded that 40 active ingredients of Liuwei Dihuang Pills were obtained and 3706 related targets were obtained. And there are 1478 targets of depression and 38 potential targets of Liuwei Dihuang Pill in the treatment of depression. PPI network topology analysis screened mitogen-activated protein kinase 3 (MAPK3) as the first key target. Topological analysis of the network graph of "medicine active ingredients-potential targets" screened out the key components as stigmasterol, diosgenin, 2,6,10,14,18-pentamethylhydrazine-2,6,10,14,18-pentene, syringene, etc. The 38 intersection targets were input into FunRich software for enrichment analysis, and 13 biological processes, 37 cellular components, 15 molecular functions, and 319 biological pathways were obtained. And molecular docking showed that 6 active ingredients had strong binding force to MAPK3. Conclusion: Liuwei Dihuang Pill has the characteristics of multi-channel, multi-component, and multi-target in the treatment of depression.

Key words: Liuwei Dihuang Pill; depression; network pharmacology; molecular docking; mechanism of action

抑郁症是一种严重危害人类健康的精神情感障碍性疾病^[1],临床常表现为情绪低落、反应迟钝、思维活动减退、失眠等精神症状,其病位主要在脑部。现代研究表明,抑郁症与诸多因素相关,如炎症因子分泌、神经递质表达异常、神经细胞通路改变、下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal,HPA)持续紊乱、肠道菌群改变、线粒体结构异常等^[2-4]。目前,西医治疗主要以服用抗抑郁药物为主,短期疗效尚可,但长期服用不良反应较多^[5-6]。

抑郁症作为现代医学名词,在中医学归属于“郁病”范畴。近年来,随着中医药在抑郁症方面的深入研究,越来越多研究证实中药、中药复方可通过多靶点、多机制、多途径来调节并改善抑郁症^[7-9]。中医学认为,脑为髓之海,肾为生髓之器,脑部疾病采用补肾之法,疗效显著。宋代钱乙的六味地黄丸作为补肾经典方剂具有“三补与三泻”的特点,熟地黄、山药、山茱萸补则益精填髓、滋水涵木,牡丹皮、泽泻、茯苓泻则平肝、疏肝、柔肝^[10-11]。本研究应用网络药理学和分子对接技术,构建“药物活性成分-潜在作用靶点-信号通路”网络,探究六味地黄丸治疗抑郁症的潜在靶点及其作用机制,为其进一步研究奠定基础。

1 资料与方法

1.1 六味地黄丸药物活性成分及其相关靶点筛选
采用中药系统药理学数据库与分析平台(traditional chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform,TCMSP)检索六味地黄丸组方

中熟地黄、山药、山茱萸、牡丹皮、泽泻、茯苓的化学成分,以口服生物利用度(oral bioavailability,OB)30%、类药性(drug likeness,DL)0.18、血脑屏障(blood brain barrier, BBB)-0.3为条件对所获得的化学成分进行筛选,得到符合条件的活性成分。运用 PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)、BABEL 软件、SwissTargetPrediction 数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)、SEA 在线平台(<http://sea.bkslab.org/>)预测活性成分的相应靶点,并使用 Uniprot 数据库(<http://www.uniprot.org/>)将得到的靶点蛋白进行名称规范整理^[12-14]。

1.2 六味地黄丸治疗抑郁症的潜在靶点预测
使用 DisGeNET 数据库(<https://www.disgenet.org/>)获取抑郁症的疾病靶点,并运用 Venn Diagram 平台(<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>)对六味地黄丸活性成分相关靶点及抑郁症疾病靶点进行映射,得到交集靶点,即为六味地黄丸治疗抑郁症的潜在作用靶点。

1.3 蛋白相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络构建
将六味地黄丸治疗抑郁症的潜在作用靶点输入 STRING 数据库(<https://string-db.org/>),物种限定为人,设置置信度阈值 ≥ 0.9 。将结果中的 node 1、node 2 数据信息输入 Cytoscape 3.2.1 软件进行数据可视化分析并构建 PPI 网络,根据 PPI 网络中节点(node)度值(degree)的大小,筛选出关键靶点。

1.4 FunRich 功能富集分析
将六味地黄丸治疗抑郁症的潜在作用靶点输入 FunRich 软件,物种限

定为人,设定 P 值 ≤ 0.01 进行功能富集分析。

1.5 “药物活性成分-潜在靶点”网络构建 将六味地黄丸治疗抑郁症的潜在作用靶点与六味地黄丸相关活性成分进行关联,导入 Cytoscape 3.2.1 软件,构建“药物活性成分-潜在靶点”网络图,并进行拓扑分析筛选出关键成分^[15-16]。

1.6 分子对接 应用 DockThor 软件将 PPI 网络中中度值首位的靶点蛋白分别与六味中药中拓扑分析参数首位的活性成分进行分子对接验证(如果拓扑参数中的首位活性成分在 PubChem 数据库无法得到三维结构,将依序顺接选择相应活性成分)。从 RCSB PDB 蛋白质结构数据库(<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>) 获得靶点蛋白的结构,并从 PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 中获得活性分子化合物的三维结构,采用 DockThor 平台(<https://dockthor.lncc.br/v2/>) 对靶点蛋白和活性成分进行分子对接,得到结合能值(affinity) 数值越小结合力越强。将所得结果导入 PyMOL 软件进行可视化绘图分析。

2 结果

2.1 六味地黄丸活性成分及其相关作用靶点 通过 TCMSF 获得六味地黄丸化学成分 508 个,其中熟地黄 76 个,山药 71 个,山茱萸 226 个,牡丹皮 55 个,泽泻 46 个,茯苓 34 个。以 $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$ 、 $BBB \geq -0.3$ 为条件进行筛选后,获得六味地黄丸活性成分 40 个,其中熟地黄 2 个,山药 12 个,山茱萸 14 个,牡丹皮 3 个,泽泻 3 个,茯苓 6 个。运用 PubChem 数据库、BABEL 软件、SwissTargetPrediction 数据库、SEA 平台得到活性成分相关靶点 3 706 个,其中熟地黄 200 个,山药 1 100 个,山茱萸 1 303 个,牡丹皮 203 个,泽泻 300 个,茯苓 600 个。

2.2 六味地黄丸治疗抑郁症的潜在作用靶点 使用 DisGeNET 数据库获取抑郁症疾病靶点 1 478 个。运用 Venn Diagram 平台对六味地黄丸活性成分相关靶点与抑郁症疾病靶点进行映射,得到抑郁症疾病靶点与六味地黄丸活性成分相关靶点的交集靶点 38 个。

2.3 PPI 网络构建与分析 将抑郁症疾病靶点与六味地黄丸活性成分相关靶点的交集靶点导入 STRING 数据库中获取靶点蛋白相互作用关系,导入 Cytoscape 3.2.1 软件绘制 PPI 网络图,该网络图共有 38 个节点和 101 条边,其中圆形表示蛋白质,圆形内为蛋白质的 3D 结构,边代表蛋白之间的关

联。筛选出重要的子网络,根据拓扑参数筛选得到丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase 3, MAPK3) 为首位关键靶点。见图 1、图 2 及表 1。

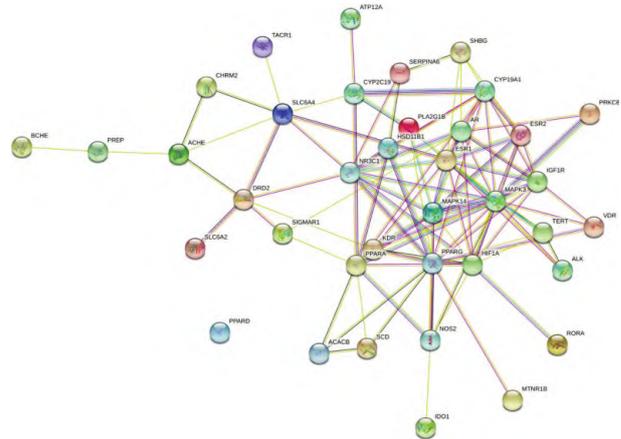


图 1 PPI 网络图

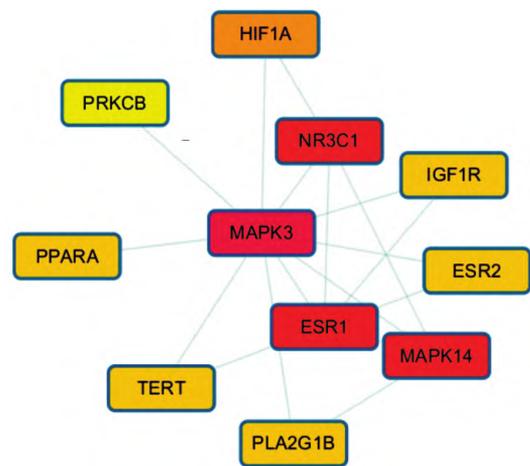


图 2 PPI 网络主要靶点的子网络图

2.4 “药物活性成分-潜在靶点”网络 将六味地黄丸治疗抑郁症的潜在作用靶点与六味地黄丸相关活性成分进行关联,导入 Cytoscape 3.2.1 软件,构建“药物活性成分-潜在靶点”网络图,并进行拓扑分析筛选出关键成分。见表 2。

2.5 富集分析 将 38 个交集靶点输入 FunRich 软件进行功能富集分析,得到生物过程 13 个,包括蛋白质代谢、新陈代谢、能量途径、转运、细胞通路、信号转导、神经递质代谢、核酸酶调控、核苷、核苷酸和核酸代谢、基因表达调控、骨重建、G 蛋白偶联受体蛋白信号通路、激素代谢、转录;细胞组分 37 个,主要包括细胞质、细胞膜等;分子功能 15 个,主要包括转录因子活性、转运体活性、氧化还原酶活性等;通路有 319 条,主要包括 Cdc42 活性调节通路、质膜雌激素受体信号传导通路等。见图 3-图 6。

表1 PPI网络子网络靶点拓扑分析参数

靶点	平均较短路径长	介数中心度	紧密中心度	相关度
MAPK3	1.33	0.59	0.75	10
雌激素受体1(estrogen receptor ,ESR1)	1.67	0.20	0.60	7
MAPK14	1.73	0.20	0.58	6
核受体亚家族3C 组成员1 (nuclear receptor subfamily 3 group C member 1 ,NR3C1)	1.73	0.10	0.58	5
缺氧诱导因子1 α (hypoxia inducible factor 1 α subunit ,HIF1A)	2.00	0.13	0.50	3
IB 型磷脂酶 A2(phospholipase A2 group IB ,PLA2G1B)	2.07	0	0.48	2
ESR2	2.13	0	0.47	2
端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase ,TERT)	2.13	0	0.47	2
胰岛素样生长因子1 受体(insulin like growth factor 1 receptor ,IGF1R)	2.13	0	0.47	2
过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferative activated receptor ,PPARA)	2.13	0.13	0.47	2
蛋白激酶 C β (protein kinase C beta ,PRKCB)	2.27	0	0.44	1

表2 “药物活性成分-潜在靶点”网络拓扑分析参数

中药	化合物编码	化合物名称	平均较短 路径长	介数 中心度	紧密 中心度	相关度	
熟地黄	MOL000449	豆固醇	1.07	0.55	0.93	41	
	MOL000359	谷固醇	1.21	0.42	0.83	38	
山药	MOL000546	薯蓣皂苷	2.39	0.23	0.42	46	
	MOL005465	AIDS180907	2.43	0.29	0.41	43	
	MOL005440	异岩藻糖甾醇	2.45	0.09	0.41	41	
	MOL000449	豆固醇	2.45	0.09	0.41	41	
	MOL005430	山酮 C	2.48	0.15	0.40	39	
	MOL000322	海风藤酮	2.48	0.09	0.40	39	
	MOL000310	玉兰脂素 B	2.48	0.09	0.40	39	
	MOL005429	山萆薢醇	2.49	0.17	0.40	38	
	MOL005435	24-甲基胆甾-5-烯基-3 β -O-葡萄糖苷	2.5	0.07	0.40	37	
	MOL001559	葶苈宁	2.5	0.15	0.40	37	
	MOL000953	CLR	2.5	0.07	0.40	37	
	山茱萸	MOL005481	2,6,10,14,18-五甲基肼-2,6,10,14,18-五烯	2.42	0.23	0.41	50
		MOL008457	四氢鸭脚木碱	2.49	0.20	0.40	44
		MOL005503	康努达尼酮	2.47	0.20	0.41	44
MOL001495		亚麻酸乙酯	2.49	0.12	0.40	44	
MOL005557		lanosta-8,24-dien-3-ol,3-acetate	2.52	0.10	0.40	41	
MOL005486		3,4-去氢-16-番茄醛	2.52	0.14	0.40	41	
MOL002883		油酸乙酯	2.52	0.10	0.40	41	
MOL000449		豆甾醇	2.52	0.05	0.40	41	
MOL002879		邻苯二甲酸二异辛酯	2.53	0.17	0.40	40	
MOL001771		多孔甾醇-5-烯-3 β -醇	2.55	0.04	0.39	38	
MOL000359		谷甾醇	2.55	0.04	0.39	38	
MOL000358		β -谷甾醇	2.55	0.04	0.39	38	
MOL001494		十八碳酸乙酯	2.58	0.07	0.39	35	
牡丹皮		MOL000211	丁香香萜	1.80	0.73	0.56	44
	MOL000359	谷甾醇	1.96	0.60	0.51	38	
泽泻	MOL000862	[[1S,3R]-1-[[2R]-3,3-dimethyloxiran-2-yl]-3-[[5R,8S,9S,10S,11S,14R]-11-hydroxy-4,8,10,14-pentamethyl-3-oxo-1,2,5,6,7,9,11,12,15,16-decahydrocyclopenta[a]phenanthren-17-yl]butyl]acetate	1.99	0.41	0.50	39	
	MOL000831	乙酰泽泻醇 B	2.01	0.40	0.50	38	
	MOL000359	谷甾醇	2.01	0.56	0.50	38	
	茯苓	MOL000282	麦角甾烷-7,22-二烯-3 β -醇	2.05	0.24	0.50	47
MOL000283		麦角甾醇过氧化物	2.13	0.45	0.47	43	
MOL000287		3 β -羟基-24-亚甲基-8-羊毛脂烯-21-油酸	2.14	0.13	0.47	42	
MOL000300		去氢齿孔酸	2.16	0.22	0.46	41	
MOL000296		常春藤皂苷元	2.18	0.20	0.46	40	
MOL000275	氯化松苓酸	2.18	0.10	0.46	40		

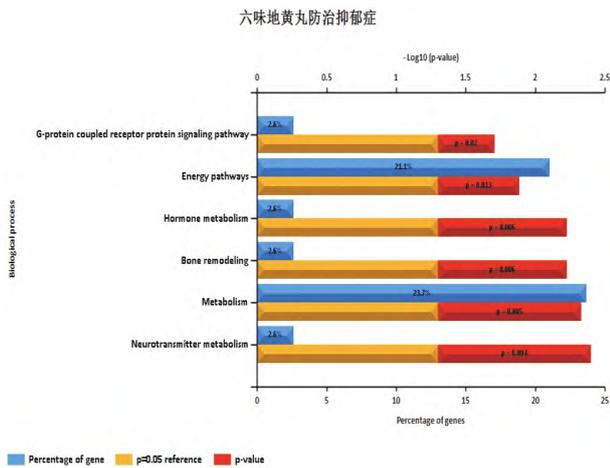


图3 生物过程富集分析图
六味地黄丸防治抑郁症

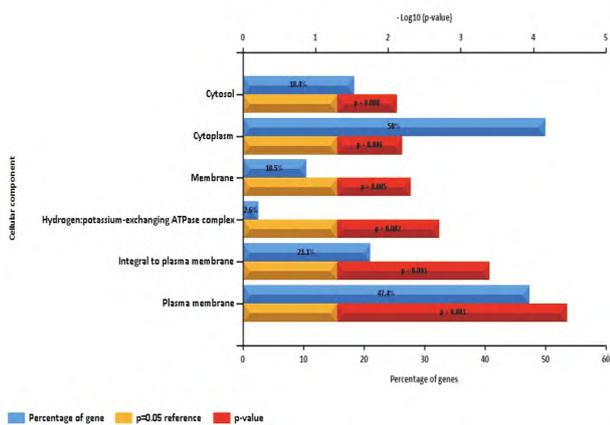


图4 细胞成分富集分析图
六味地黄丸防治抑郁症

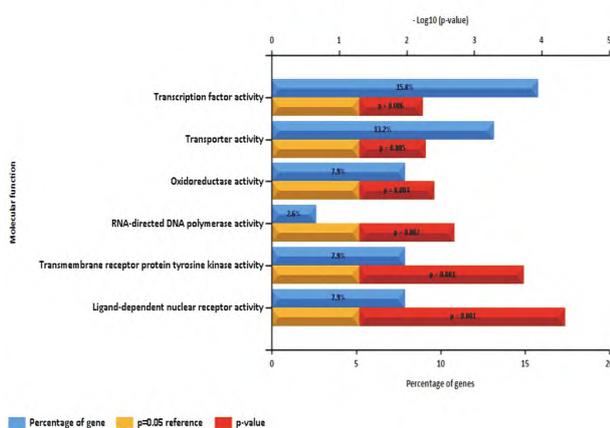


图5 分子功能富集分析图

2.6 分子对接 将靶点蛋白 MAPK3 分别与六味中药拓扑分析参数值首位的活性成分进行分子对接验证。若结合能 < 0 表明配体分子能和受体蛋白自发地结合; 结合能 < -5.0 kJ · mol⁻¹, 表明其结合性好, 结合能越小对接越好^[17]。采用 PyMOL 软件做可视化处理。黄色虚线代表氢键, 与氢键结合的

氨基酸处理成红色。分子对接发现, 化合物均稳定地位于对接口袋内。豆固醇与活性位点附近的氨基酸 PRO - 347 形成氢键结合到 MAPK3。薯蓣皂苷与活性位点附近的 3 个氨基酸 ASN - 138、GLU - 171、ARG - 78 形成氢键结合到 MAPK3。丁子香酚与活性位点附近的 2 个氨基酸 GLU - 328、ARG - 15 形成氢键结合到 MAPK3。[[(1S, 3R) - 1 - [(2R) - 3 β - dimethyloxiran - 2 - yl] - 3 - [(5R, 8S, 9S, 10S, 11S, 14R) - 11 - hydroxy - 4, 4, 8, 10, 14 - pentamethyl - 3 - oxo - 1, 2, 5, 6, 7, 9, 11, 12, 15, 16 - decahydrocyclopenta [a] phenanthren - 17 - yl] butyl] acetate 与活性位点附近的 3 个氨基酸 LYS - 328、ARG - 38、ARG - 78 形成氢键结合到 MAPK3。麦角甾烷 - 7, 22 - 二烯 - 3 β - 醇与活性位点附近的氨基酸 PRO - 347 形成氢键结合到 MAPK3。见表 3、图 7。

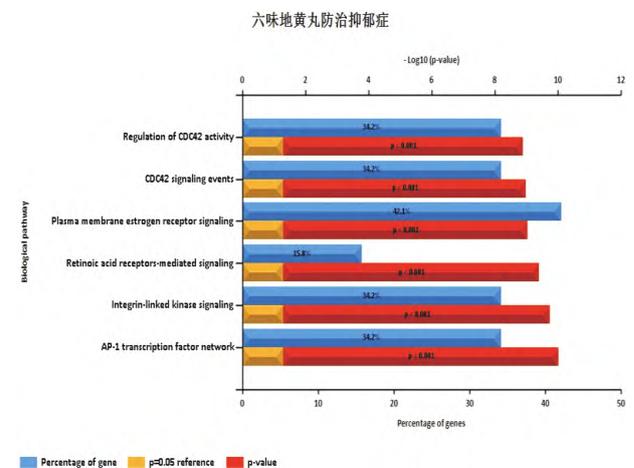
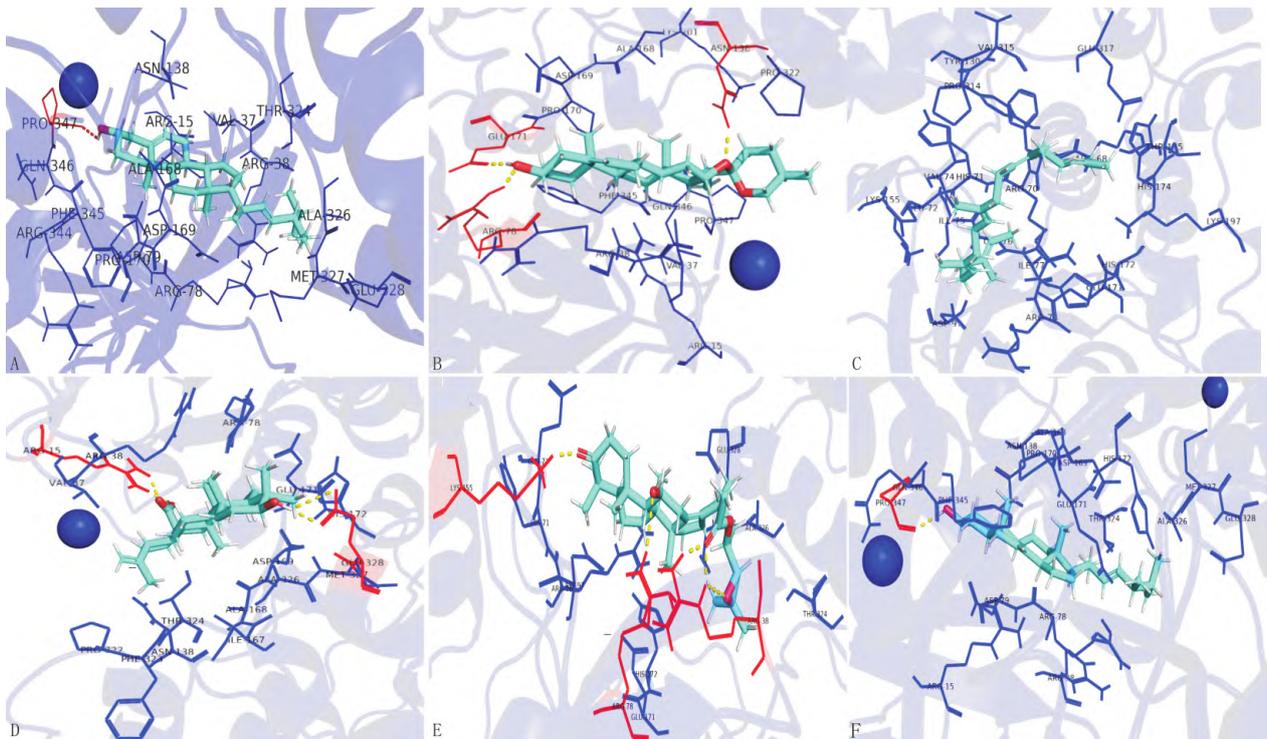


图6 生物通路富集分析图

表3 六味地黄丸活性成分与 MAPK3 的分子对接结果

中药	化合物名称	结合能/kJ · mol ⁻¹
熟地黄	豆固醇	-7.734
山药	薯蓣皂苷	-7.853
山茱萸	2, 6, 10, 14, 18 - 五甲基胍 - 2, 6, 10, 14, 18 - 五烯	-8.676
牡丹皮	丁子香酚	-7.831
泽泻	[[(1S, 3R) - 1 - [(2R) - 3 β - dimethyl-oxiran - 2 - yl] - 3 - [(5R, 8S, 9S, 10S, 11S, 14R) - 11 - hydroxy - 4, 4, 8, 10, 14 - pentamethyl - 3 - oxo - 1, 2, 5, 6, 7, 9, 11, 12, 15, 16 - decahydrocyclopenta [a] phenanthren - 17 - yl] butyl] acetate	-7.373
茯苓	麦角甾烷 - 7, 22 - 二烯 - 3 β - 醇	-7.654



注: A - F: 熟地黄、山药、山萼蕪、牡丹皮、泽泻、茯苓中的活性成分与 MAPK 对接图; 蓝色线条: 化合物分子; 红色线条: 与化合物相连的氨基酸; 虚线: 化合物与蛋白质相连的氢键

图7 重要活性成分与核心靶点的分子对接图

3 讨论

近年来,关于六味地黄丸临床应用研究的探讨逐渐引起关注^[18-21],多围绕在抗炎、抗氧化应激、抑制 PKC 活性、调节多元醇通路、改善细胞损伤等方面^[22-25],关于六味地黄丸抗抑郁的作用机制研究较少。目前,抑郁症的发病机制尚未完全阐明,而六味地黄丸复方成分复杂。为全面了解六味地黄丸治疗抑郁症的作用机制,本研究运用网络药理学和分子对接技术探讨六味地黄丸治疗抑郁症的作用机制。

研究发现,六味地黄丸的活性成分 40 个,治疗抑郁症的相关靶点 38 个,充分证明了六味地黄丸治疗抑郁症多成分、多靶点的作用特点。六味地黄丸治疗抑郁症的潜在靶点蛋白 PPI 网络图中共有 38 个节点、101 条边,各靶点间存在多种相互作用,其中靶点的自由度越大,表明六味地黄丸通过该靶点治疗抑郁症的可能性越大,根据拓扑参数筛选得到 MAPK3 为首位关键靶点。根据“药物活性成分-潜在靶点”网络拓扑参数分析得出,熟地黄主要作用成分是豆固醇、谷固醇;山药关键作用成分是薯蓣皂苷、异岩藻糖甾醇、豆固醇、山酮 C、海风藤酮、玉兰脂素 B、山萼醇、萆薢宁等;山萼蕪主要有效成分为 2,6,10,14,18-五甲基胍-2,6,10,14,18-五烯、

康努达尼酮、亚麻酸乙酯、豆甾醇、邻苯二甲酸二异辛酯、谷甾醇、 β -谷甾醇等;牡丹皮的主要有效成分是丁子香萜、谷甾醇;泽泻主要的有效成分是 [(1S,3R)-1-[[(2R)-3,3-dimethyloxiran-2-yl]-3-[[(5R,8S,9S,10S,11S,14R)-11-hydroxy-4,4,8,10,14-pentamethyl-3-oxo-1,2,5,6,7,9,11,12,15,16-decahydrocyclopenta[a]phenanthren-17-yl]butyl]acetate、乙酰泽泻醇 B、谷甾醇;茯苓的主要有效成分是麦角甾烷-7,22-二烯-3 β -醇、麦角甾醇过氧化物、3 β -羟基-24-亚甲基-8-羊毛脂烯-21-油酸、去氢齿孔酸、常春藤皂甙元、氢化松苓酸。以上结果可以看出,熟地黄、山药、山萼蕪均含有有效成分豆固醇,熟地黄、山萼蕪、牡丹皮、泽泻均含有有效成分谷固醇,与已有研究结果一致^[26]。推测这些含有相同成分的中药可能具有中药配方的协同作用,其他中药可能发挥相使作用。六味地黄丸组方中每味中药的重要成分与 MAPK3 进行分子对接发现,熟地黄、山药、山萼蕪、牡丹皮、泽泻、茯苓的中药活性成分与 MAPK3 的结合能均小于 $-7.0 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$,表明六味地黄丸组方中药中的活性成分能高效结合抑郁症的靶点,从而发挥治疗作用。

通过 FunRich 软件对六味地黄丸治疗抑郁症的

38个交集靶点进行富集分析得出,六味地黄丸治疗抑郁症参与的生物过程有13个,包括神经递质代谢、信号传导、能量通道、运输、细胞通讯、蛋白质代谢、调节核酸碱基、核苷、核苷酸和核酸代谢、调节基因表达的表观遗传、骨重塑、G蛋白耦合的受体蛋白信号通路、激素代谢、转录;信号通路319条,主要包括Cdc42活性调节通路、Cdc42信号、细胞膜雌激素受体信号等;细胞成分37个,主要包括胞质、胞质膜等;分子功能15个,主要包括转录因子活性、转运体活性、氧化还原酶活性等。

研究发现,抑郁症的发生可能与神经递质相关^[27-28]。患者脑内神经递质分泌不足导致自主神经功能严重失调。神经递质主要有5-HT、NE、DA等单胺类和GABA、谷氨酸等氨基酸类,是维持神经回路的物质基础^[29]。本课题研究发现,六味地黄丸治疗抑郁症的生物过程含有神经递质代谢过程,这与已有文献报道结果一致。

综上所述,本研究利用网络药理学和分子对接技术初步揭示了六味地黄丸治疗抑郁症的作用机制,为其临床应用提供了一定理论依据,同时为中医药治疗抑郁症疾病提供了新思路。

参考文献:

[1] GIANNELLI F R. Major depressive disorder [J]. JAAPA, 2020, 33(4): 19-20.
[2] 王静,孔令茵,雷炳业,等. 抑郁症的脑复杂网络研究进展[J]. 中国医学物理学杂志, 2020, 37(6): 780-785.
WANG J, KONG L Y, LEI B Y, et al. Advances in research on complex brain networks in depression [J]. Chin J Med Phys, 2020, 37(6): 780-785.
[3] 罗杰,纪雅菲,方洋,等. 基于线粒体功能紊乱药物干预抑郁症的研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2020, 34(2): 142-152.
LUO J, JI Y F, FANG Y, et al. Research progress in drug intervention in depression based on mitochondrial dysfunction [J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2020, 34(2): 142-152.
[4] 胡楠楠,孙继军. 老年抑郁症患者神经递质、炎症因子水平与认知功能的关系[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(12): 2604-2606.
HU N N, SUN J J. Relationship between neurotransmitter, inflammatory factor levels and cognitive function in elderly patients with depression [J]. Chin J Gerontol, 2020, 40(12): 2604-2606.
[5] GARNAAT S L, YUAN S W, WANG H Z, et al. Updates on transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder [J]. Psychiatr Clin North Am, 2018, 41(3): 419-431.
[6] 冯殿伟. 抑郁症治疗靶标及其药物研发进展[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(4): 443-449.
FENG D W. Progress of development and research on targets and drugs for major depressive disorder [J]. Chin J Hosp Pharm, 2018, 38

(4): 443-449.
[7] 许鹏,章程鹏,周童. 中医药改善抑郁症发病机制的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(9): 244-250.
XU P, ZHANG C P, ZHOU T. Research progress of traditional Chinese medicine in improving pathogenesis of depression [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2021, 27(9): 244-250.
[8] 郑劫,许一凡,陈艳燕,等. 甘麦大枣汤联合氟西汀通过调控肠道菌群改善慢性应激小鼠抑郁症状的研究[J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36(5): 667-674.
ZHENG J, XU Y F, CHEN Y Y, et al. Ganmai Dazao Decoction combined with fluoxetine treatment alleviates depressive symptoms in chronic stress mice by modulating intestinal microbiota [J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2020, 36(5): 667-674.
[9] 许鹏,章程鹏. 基于抑郁症发病机制的中药防治规律[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(7): 232-238.
XU P, ZHANG C P. Prevention and treatment regularity of traditional Chinese medicine based on pathogenesis of depression [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2020, 26(7): 232-238.
[10] 刘琦,石云琼,张丙汉,等. 解郁安神片联合六味地黄丸治疗老年抑郁症的疗效观察[J]. 国际精神病学杂志, 2017, 44(1): 85-87, 101.
LIU Q, SHI Y Q, ZHANG B H, et al. Observation of the efficacy of Jieyu Anshen Tablet combined with Liuwei Dihuang Pill on geriatric patients with depression [J]. J Int Psychiatry, 2017, 44(1): 85-87, 101.
[11] 张大文,童容容,黄月花,等. 逍遥丸合六味地黄丸治疗男性更年期抑郁症48例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2014, 12(17): 50-51.
ZHANG D W, TONG R R, HUANG Y H, et al. 48 cases of male menopause depression treated by Xiaoyao Pill and Liuwei Dihuang Pill [J]. Chin Med Mod Distance Educ China, 2014, 12(17): 50-51.
[12] WANG Y Y, BAI H, ZHANG R Z, et al. Predicting new indications of compounds with a network pharmacology approach: Liuwei Dihuang Wan as a case study [J]. Oncotarget, 2017, 8(55): 93957-93968.
[13] 郭航,赵春燕,战丽彬,等. 基于网络药理学的六味地黄丸治疗高血压、2型糖尿病、阿尔茨海默病的异病同治机制分析[J]. 中药药理学与临床, 2021, 37(1): 41-49.
GUO H, ZHAO C Y, ZHAN L B, et al. Network pharmacology identifies the mechanisms of Liuwei Dihuang pill in the treatment of hypertension, type 2 diabetes and Alzheimer's disease [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2021, 37(1): 41-49.
[14] ZHANG R Z, YU S J, BAI H, et al. TCM-Mesh: the database and analytical system for network pharmacology analysis for TCM preparations [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 2821.
[15] BAI H, LI X H, LI H J, et al. Biological ingredient complement chemical ingredient in the assessment of the quality of TCM preparations [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 5853.
[16] PITSILOU E, BRESNEHAN S M, KAGARAKIS E A, et al. The cellular and molecular basis of major depressive disorder: towards a unified model for understanding clinical depression [J]. Mol Biol

- Rep 2020 47(1): 753 – 770.
- [17] 庄莉, 翟园园, 姚卫峰, 等. 基于网络药理学的二至丸对肾脏保护作用机制研究[J]. 药学学报, 2019, 54(5): 877 – 885.
ZHUANG L, ZHAI Y Y, YAO W F, et al. The mechanism study of protecting kidney of Erzhi Pill based on network pharmacology [J]. Acta Pharm Sin 2019, 54(5): 877 – 885.
- [18] 殷贝, 毕艺鸣, 黄锦珠, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨六味地黄丸治疗糖尿病肾病的作用机制研究[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(17): 2060 – 2069.
YIN B, BI Y M, HUANG J Z, et al. Study on mechanism of the effect of Liuwei Dihuang pill on diabetic nephropathy based on network pharmacology and molecular docking [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2021, 38(17): 2060 – 2069.
- [19] 刘云宽, 高敏, 林柳任, 等. 基于网络药理学的六味地黄丸治疗高血压作用机制探讨[J]. 中国现代中药, 2021, 23(7): 1221 – 1229.
LIU Y K, GAO M, LIN L R, et al. Mechanism of Liuwei Dihuang pill in treatment of hypertension based on network pharmacology [J]. Mod Chin Med 2021, 23(7): 1221 – 1229.
- [20] 刘兴建, 郭怡鲲, 艾奇, 等. 基于网络药理学和分子对接技术分析六味地黄丸治疗骨质疏松症的作用机制[J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(9): 1593 – 1602, 1538.
LIU X X, GUO Y K, AI Q, et al. Study on the mechanism of Liuwei Dihuang Pills in the treatment of osteoporosis based on network pharmacology and molecular docking [J]. Nat Prod Res Dev 2021, 33(9): 1593 – 1602, 1538.
- [21] LIU M M, LV N N, GENG R, et al. Uncovering the Key miRNAs and Targets of the Liuwei Dihuang Pill in Diabetic Nephropathy – Related Osteoporosis based on Weighted Gene Co – Expression Network and Network Pharmacology Analysis [J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets 2020, 22(3): 274 – 289.
- [22] 刘亚琪, 王逸骁, 胡作为, 等. 基于网络药理学及分子对接技术探讨六味地黄丸治疗胃腺癌的作用机制研究[J]. 安徽医药, 2021, 25(6): 1088 – 1094, 1275.
LIU Y Q, WANG Y X, HU Z W, et al. Network pharmacology and molecular docking on mechanism of Liuwei Dihuang pill in the treatment of gastric adenocarcinoma [J]. Anhui Med Pharm J 2021, 25(6): 1088 – 1094, 1275.
- [23] REN J, LU Y F, QIAN Y H, et al. Recent progress regarding kaempferol for the treatment of various diseases [J]. Exp Ther Med, 2019, 18(4): 2759 – 2776.
- [24] 黄红丽, 王慧丰, 胡艳玲. 基于网络药理学和分子对接探讨六味地黄丸治疗糖尿病的作用机制[J]. 广西医科大学学报, 2021, 38(3): 493 – 500.
HUANG H L, WANG H F, HU Y L. The mechanism of Liuwei Dihuang Pill in treating diabetes mellitus based on network pharmacology and molecular docking [J]. J Guangxi Med Univ 2021, 38(3): 493 – 500.
- [25] 罗洁, 束永兵. 六味地黄丸治疗慢性肾功能衰竭患者心肾不交型不寐[J]. 中医学报, 2022, 37(4): 877 – 882.
LUO J, SHU Y B. Liuwei Dihuang Pill in treatment of insomnia in chronic renal failure patients with heart – kidney incompatibility [J]. Acta Chin Med 2022, 37(4): 877 – 882.
- [26] AMINU R, UMAR I A, RAHMAN M A, et al. Stigmasterol retards the proliferation and pathological features of Trypanosoma congolense infection in rats and inhibits trypanosomal sialidase in vitro and in silico [J]. Biomed Pharmacother 2017, 89: 482 – 489.
- [27] 赵洪庆, 雷昌, 杨娴, 等. 文拉法辛对慢性束缚应激大鼠焦虑和抑郁样行为的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(6): 112 – 117.
ZHAO H Q, LEI C, YANG X, et al. Effects of venlafaxine on anxiety and depression – like behavior in rats with chronic restraint stress [J]. Chin J Comp Med 2019, 29(6): 112 – 117.
- [28] 李红, 毛叶萌. 抑郁症发病机制的免疫学研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2016, 32(5): 760 – 763.
LI H, MAO Y M. Advances in immunological research on pathogenesis of depression [J]. Chin J Immunol 2016, 32(5): 760 – 763.
- [29] ZHENG L, ZHENG Q, YU Z, et al. Liuwei Dihuang Pill suppresses metastasis by regulating the wnt pathway and disrupting – catenin/T cell factor interactions in a murine model of triple – negative breast cancer [J]. J Tradit Chin Med 2019, 39(6): 826 – 832.

收稿日期: 2022 – 03 – 20

作者简介: 张俊霞(1980 –), 女, 河南浚县人, 医学博士, 讲师, 研究方向: 神经退行性病变研究。

通信作者: 晁利芹(1981 –), 女, 河南濮阳人, 医学博士, 讲师, 研究方向: 经方配伍及临床应用和中西医结合防治脑病研究。E – mail: chaoliqin@126.com

编辑: 孙亚萍