

钱慧琴, 彭媛, 黄秀秀, 等. 基于网络药理学探讨预知子抗抑郁的作用机制 [J]. 食品工业科技, 2021, 42(14): 8-15. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2020110295

QIAN Huiqin, PENG Yuan, HUANG Xiuxiu, et al. Mechanism of Anti-depression Mechanism of Akebiae Fructus Based on Network Pharmacology[J]. Science and Technology of Food Industry, 2021, 42(14): 8-15. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2020110295

· 未来食品 ·

基于网络药理学探讨预知子 抗抑郁的作用机制

钱慧琴¹, 彭媛¹, 黄秀秀¹, 于舒雁², 刘冰冰¹, 王宁¹, 赵永恒^{3,*}

(1. 新乡医学院三全学院, 河南新乡 453000;

2. 郑州黄河护理职业学院, 河南郑州 450066;

3. 湖北医药学院, 湖北十堰 442000)

摘要:目的: 运用网络药理学的方法揭示预知子抗抑郁的作用机制。方法: 采用 TCMSP、PharmMapper、Swiss TargetPrediction 和 GeneCards 数据库挖掘预知子的活性成分及其抗抑郁的作用靶点, 采用 String 数据库获取蛋白-蛋白相互作用关系, 运用 Cytoscape 软件构建预知子的成分-作用靶点和 PPI 网络, 利用 DAVID 数据库对关键靶点的 GO 和 KEGG 信号通路进行富集分析。最后, 采用 AutoDockTools-1.5.6 软件进行分子对接验证。结果: 筛选得到预知子的木通苯乙醇 B、豆甾醇葡萄糖苷、齐墩果酸等 6 个核心活性成分, EGFR、MAPK1/8、SRC、HSP90AA1、AR 等 8 个重要抗抑郁靶点。参与调控的 16 条抑郁相关的信号通路包括催乳素信号通路 (Prolactin signaling pathway)、ErbB 信号通路 (ErbB signaling pathway)、GnRH 信号通路 (GnRH signaling pathway)、黏着斑 (Focal adhesion) 等。分子对接结果显示预知子核心活性成分与靶点具有较好的结合活性。结论: 预知子抗抑郁的作用机制可通过多成分-多靶点-多通路的综合作用而实现。

关键词: 预知子, 抗抑郁, 网络药理学, 信号通路

中图分类号: R151

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2021)14-0008-08

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2020110295

Mechanism of Anti-depression Mechanism of Akebiae Fructus Based on Network Pharmacology

QIAN Huiqin¹, PENG Yuan¹, HUANG Xiuxiu¹, YU Shuyan², LIU Bingbing¹,
WANG Ning¹, ZHAO Yongheng^{3,*}

(1. Sanquan College of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453000, China;

2. Zhengzhou Yellow River Nursing Vocational College, Zhengzhou 450066, China;

3. Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China)

Abstract: Objective: Revealing the anti-depression mechanism of Akebiae Fructus by network pharmacology technology. Methods: The active compounds and its corresponding depression-related targets of Akebiae Fructus were mined from the TCMSP, PharmMapper, Swiss TargetPrediction, and GeneCards databases. The protein-protein interactions were gained from the String database. The compound-target and PPI networks were built by Cytoscape software. The DAVID database was exploited for enrichment analysis of GO and KEGG signaling pathways for key targets. Finally, molecular docking was carried out for verification using AutoDockTools-1.5.6 software. Results: The 6 active compounds of Akebiae Fructus were identified, including calceolarioside B, stigmasterol glucoside, and oleanolic acid, etc. 8 major depression-related targets

收稿日期: 2020-12-02

基金项目: 河南省高等学校重点科研项目 (20B350007); 新乡医学院三全学院科学研究培育基金项目 (XJKT201921, XJKT201919); 河南省高等职业院校青年骨干教师培养计划课题 (2019GZGG094)。

作者简介: 钱慧琴 (1988-), 女, 硕士, 讲师, 研究方向: 天然药物活性成分研究, E-mail: qianhuiqina@163.com。

* 通信作者: 赵永恒 (1987-), 男, 硕士, 讲师, 研究方向: 药物新剂型与新技术, E-mail: yonghengzhao@126.com。

were predicted, such as EGFR, MAPK1/8, SRC, HSP90AA1, AR, etc. 16 depression-related signaling pathways were modulated, namely the prolactin signaling pathway, ErbB signaling pathway, GnRH signaling pathway, focal adhesion, etc. The results of molecular docking showed that the kernel components had good binding activity with the key targets. Conclusion: Akebiae Fructus exerted anti-depression effect through the comprehensive combination of multiple components, multiple targets and multiple pathways.

Key words: Akebiae Fructus; anti-depression; network pharmacology; pathway

抑郁症是一种仅次于心血管疾病的第二大慢性疾病^[1],同时也是全球最常见的致残原因之一。常见临床症状是以抑郁情绪、兴趣丧失、精力减少等为主,严重影响人的思想,情绪和身体健康^[2]。目前,临床治疗抑郁症多以西药为主,尽管它可以起到较好的治疗作用,但易出现恶心、呕吐、口腔溃疡、焦躁不安等不良反应^[3]。中药对抑郁症的治疗虽起效缓慢,但是却很少发生不良反应^[4],因此,从中药中寻找抗抑郁药已成为当代药学研究的一个热点。

预知子,又名八月札、八月瓜、野香蕉等,为木通科植物木通 *Akebia quinata* (Thunb.)Decne.、三叶木通 *Akebia trifoliata* (Thunb.)Koidz.或白木通 *Akebia trifoliata* (Thunb.)Koidz. var. *australis*(Diels)Rehd.的果实。果实鲜甜可口,维生素 C、氨基酸和蛋白含量较高,具有提高免疫力,延缓衰老等保健作用^[5-7],具有较高的食用价值。预知子作为中药使用,能疏肝理气,活血止痛,散结,利尿^[8]。中医临床认为有疏肝理气的中药具有抗抑郁的作用^[4]。中医临床实践发现预知子及其复方消郁颗粒治疗抑郁症疗效较好^[9],且经实验研究证实,其提取物可通过调控神经可塑性相关蛋白的水平而具有抗抑郁作用^[10]。然而其抗抑郁的活性成分及作用机制尚不明确。

网络药理学是将多向药理学和系统生物学整合的一种新的药物研究方法,从“多成分,多靶点,多通路”的角度全面系统地探讨中药治疗疾病的作用机制。因此,本研究利用网络药理学揭示预知子抗抑郁的物质作用基础和作用机制,为抑郁症药物的研发提供研究基础。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

中药系统药理学数据库和分析平台 TCMSP (<http://tcmbspw.com/tcmbsp.php>), Pubchem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), PharmMapper 数据库 (<http://www.lilab-ecust.cn/pharmmapper/>), Swiss TargetPrediction 数据库 (<http://www.swisstargetprediction.ch/>), UniProt 数据库 (<https://www.uniprot.org/>), GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>), STRING 平台 (<https://string-db.org/>), DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>), Cytoscape 3.6.0 软件。

1.2 实验方法

1.2.1 预知子活性成分收集与筛选 使用 TCMSP 数据库挖掘预知子的化学成分,筛选并保存类药性

(DL) ≥ 0.10 , 口服生物利用度(OB) $\geq 20\%$ 的活性成分^[11],同时将未符合筛选标准,但生物活性较好的成分纳入预知子活性成分。使用 PubChem 数据库获取筛选活性成分的结构 SDF 和 SMILES 格式。

1.2.2 预知子抗抑郁靶点收集 将以上获取的预知子有效成分分子结构(sdf)和 Smiles 格式分别导入基于药效团模型的药物靶点的 PharmMapper 和利用化学相似性预测靶点的 Swiss TargetPrediction 数据库中,预测预知子化合物作用靶点。为了获取可靠性较高的靶点,只保留 PharmMapper 中 Norm fit score ≥ 0.9 ^[12] 和 Swiss TargetPrediction 中 Probability ≥ 0.5 ^[13] 的药物靶点。

以“Depression”为关键词从 GeneCards 数据库收集抑郁相关靶点。采用 Omicshare 平台上的维恩图工具找出抑郁相关靶点与活性成分对应靶点的共同靶蛋白,即为预知子抗抑郁的作用靶点。

1.2.3 网络构建 将预知子抗抑郁相关靶点导入 String 数据库中,物种设置为“homo sapiens”,最低相互作用阈值设为 0.7,其余参数保持默认值^[14]。获取预知子抗抑郁靶蛋白的互作关系(Protein-protein interactions, PPI)。

使用 Cytoscape 3.6.0 软件构建化合物-靶点和 PPI 网络,网络拓扑参数度(degree)值、介数(Betweenness Centrality)和接近中心性(Closeness Centrality)可用于评价节点在网络中重要性。度值是指一个节点与多少个节点直接相连,与其他点连接的个数越多,介数是计算通过某个节点的最短路径数,而接近中心性是指一个节点到其他节点的所有最短路径之和的倒数。节点的度值、介数和接近中心性越大,说明该节点在网络中越处于核心位置。一般节点度值,介数和接近中心性大于其平均值,则可被认为该节点为网络中的核心节点^[15]。

1.2.4 信号通路与生物过程分析 将上述预知子抗抑郁关键作用靶点的 uniprot ID 导入 DAVID 6.8 数据库中,进行京都基因与基因组百科全书(KEGG)代谢通路和基因本位(GO)富集分析。

1.2.5 预知子核心活性成分-靶点分子对接 从 Pubchem 数据库中下载预知子核心活性成分的 3D 结构, PDB 数据库中下载核心靶蛋白的 3D 结构。采用 AutoDock vina 软件实施活性成分-靶点分子对接。采用 Pymol 软件将分值最低且具较好构象的分子对接结果可视化。

2 结果与分析

2.1 预知子化合物-靶点网络

由 TCMSP 数据库检索并筛选得到 23 个活性成分, 由于 Calceolarioside B^[16] 和 akebonoic acid^[17] 的 OB 值较低, Ferulic acid^[18] 的 DL 值较低, 但是它们都具有较好的生物活性, 故考虑将其纳入分析, 最终得到预知子活性成分 26 个(见表 1)。针对每个活性成分, 通过 PharmMapper 和 Swiss TargetPrediction 数据库检索并筛选, 共得到 118 个化学成分靶点。利用 GeneCards 数据库挖掘到抑郁相关的靶点有 8959 个。将 118 个预知子有效成分靶点与 8959 个抑郁相关靶点进行匹配, 共得到 95 个预知子抗抑郁靶点(见图 1)。

预知子化合物-靶点网络如图 2 所示, 图 2 中圆形代表预知子化合物, 三角形代表预知子抗抑郁靶点, 共有 121 个节点, 500 条边。由网络拓扑分析可知, 化合物的平均连接度值、介数和接近中心性分别为 19.23、0.05 和 0.41, 说明预知子化合物作用于多个靶点。经由网络拓扑参数筛选, 共有 6 个重要活性成分, 包括木通苯乙醇 B (C1, degree=39)、硬脂酸甘油酯 (C25, degree=31)、豆甾醇葡萄糖苷 (C11, Degree=29)、齐墩果酸 (C2, Degree=28)、西托糖苷 (C3, Degree=25)、蝙蝠葛碱 (C14, Degree=23), 推测

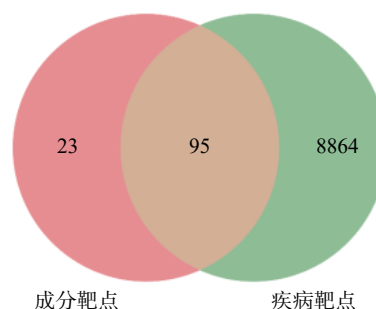


图 1 成分靶点与疾病靶点交集的维恩图

Fig.1 Venn diagram after intersection of component targets and disease targets

以上活性成分为预知子抗抑郁的核心有效成分。

2.2 PPI 网络

将 String 数据库中获取的个蛋白互作关系导入 Cytoscape3.6.0 软件中构建 PPI 网络(图 3), 图 3 中共有 76 个节点和 174 条边, 经过网络拓扑分析可知, 8 个靶点的度值、介数和接近中心性大于其平均值(4.58、0.03 和 0.42), 包括表皮生长因子受体 (EGFR)、丝裂原活化蛋白激酶 1/8 (MAPK1/8)、原癌基因酪氨酸蛋白激酶 (SRC)、热休克蛋白 HSP 90 α (HSP90AA1)、雄激素受体 (AR)、雌激素受体 (ESR1)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (CASP3), 提示以上靶点是预知子治疗抑郁症的核心靶点。

表 1 预知子活性化合物基本信息

Table 1 Detailed information of active compounds of Akebiae Fructus

序号	英文名	中文名	口服生物利用度(OB, %)	类药性(DL)
C1	Calceolarioside B	木通苯乙醇B	1.58	0.7
C2	oleanolic acid	齐墩果酸	29.02	0.76
C3	Daucosterol	西托糖苷	20.63	0.63
C4	/	胡萝卜苷元	36.91	0.75
C5	beta-sitosterol	β 谷甾醇	36.91	0.75
C6	sitosterol	谷甾醇	36.91	0.75
C7	Ferulic acid	阿魏酸	39.56	0.06
C8	Stigmasterol	豆甾醇	43.83	0.76
C9	Friedelin	无羁萜	29.16	0.76
C10	Hederagenol	常春藤皂苷元	22.42	0.74
C11	Stigmasterol glucoside	豆甾醇葡萄糖苷	21.32	0.63
C12	Aristolochic acid D	马兜铃酸D	40.32	0.6
C13	Clonasterol	γ -谷甾醇	36.91	0.75
C14	Dauricine	蝙蝠葛碱	23.65	0.37
C15	[(2R)-2,3-dihydroxypropyl] (Z)-octadec-9-enoate	2R-甘油单油酸酯	34.13	0.3
C16	Arjunolic acid	阿江榄仁酸	23.22	0.72
C17	2-Monoolein	2-十八烯酸单甘油酯	34.23	0.29
C18	1-Monoolein	1-油酸甘油单酯	34.13	0.3
C19	Sapindoside B _{qt}	/	25.44	0.74
C20	Ariskanin A	/	109.51	0.4
C21	aristolochic acid A	马兜铃酸	62.71	0.55
C22	aristolochic acid II	马兜铃酸 II	37.56	0.45
C23	quinatic acid	/	29.98	0.77
C24	akebonoic acid	木通萆酸	15.31	0.78
C25	[(2R)-2,3-dihydroxypropyl] octadecanoate, 3-Stearoyl-sn-glycerol	硬脂酸甘油酯	25.2	0.29
C26	glyceryl linolenate	甘油亚麻酸酯	38.14	0.31

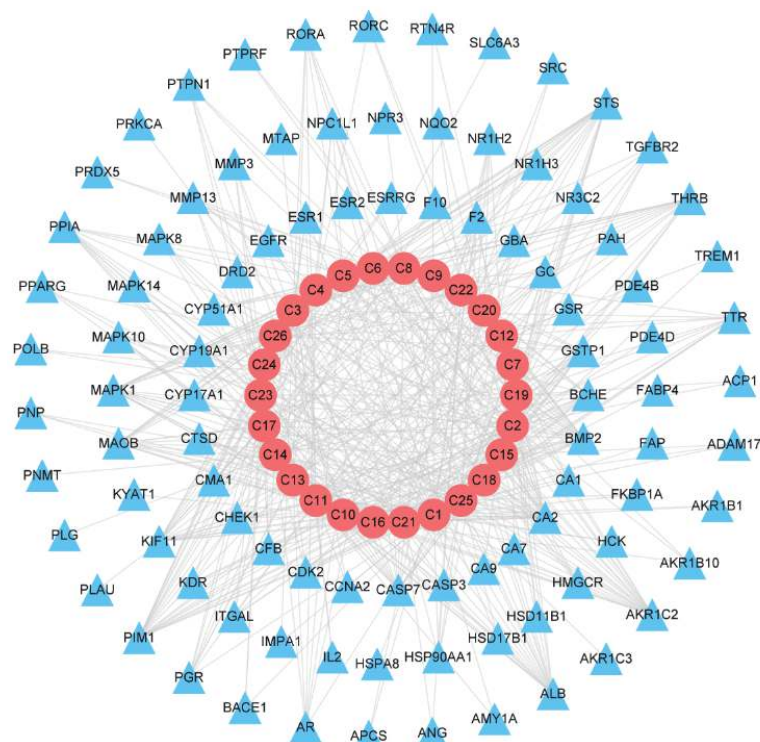


图 2 化合物-靶点网络

Fig.2 Compound-target network

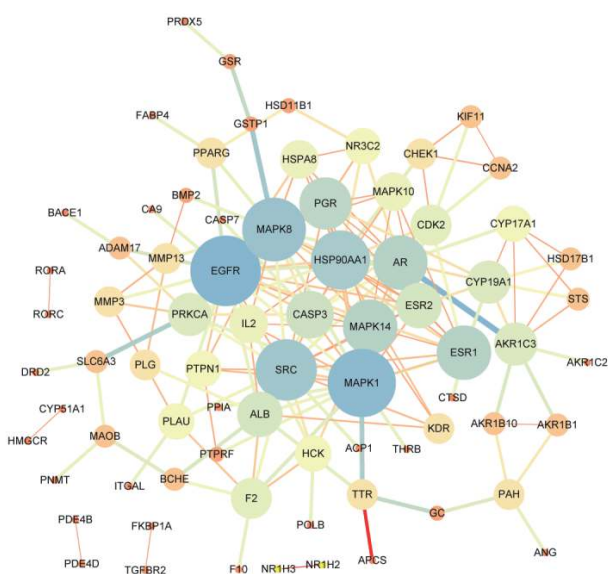


图 3 PPI 网络

Fig.3 PPI Network

2.3 通路富集分析

为了探究预知子抑郁症相关靶点的 GO 生物功能,通过 DAVID 数据库对 8 个预知子抗抑郁关键靶点进行基因的功能注释及通路富集分析。以显著性 $P < 0.05$ 为筛选条件,共筛选出 9 个生物过程(Biological Process),主要涉及应激反应(response to stress)、ERBB2 信号通路(ERBB2 signaling pathway)、一氧化氮生物合成过程的正调控(positive regulation of nitric oxide biosynthetic process)等。4 个细胞组成(Cell Component),包括细胞核(nucleus)、细胞质

(cytoplasm)、细胞溶质(cytosol)等。9 个分子功能(Molecular Function),主要涉及一氧化氮合酶调节活性(nitric-oxide synthase regulator activity)、酶结合(enzyme binding)、蛋白酪氨酸激酶活性(protein tyrosine kinase activity)等。预知子抗抑郁核心靶点的 GO 富集分析结果见图 4。

由 KEGG 通路富集分析结果可知,以通路的显著性 $P < 0.05$ 为筛选条件,8 个核心靶点共富集 32 条通路。排除疾病信号通路,结合文献检索,共得到 16 条与抑郁症相关的通路。通过 Omicshare 平台中的气泡图进行可视化,如图 5,圆点越大颜色越深,表明该通路富集的靶点数目越多, P 值也越小。排名靠前信号通路的有催乳素信号通路(Prolactin signaling pathway)、ErbB 信号通路(ErbB signaling pathway)、GnRH 信号通路(GnRH signaling pathway)、黏着斑(Focal adhesion)等,表明预知子的活性成分通过调节多靶点、多通路起到抗抑郁的效应。

2.4 分子对接试验结果

以化合物-靶点网络中筛选的核心化学成分木通苯乙醇 B、硬脂酸甘油酯、豆甾醇葡萄糖苷、齐墩果酸、西托糖苷和蝙蝠葛碱为配体,PPI 网络中筛选的核心靶点 EGFR、MAPK1、MAPK8、SRC、HSP90AA1、AR、ESR1、CASP3 为受体,采用 AutoDock vina 软件实施分子对接。一般认为分子对接的结合能越低,说明配体与受体相互作用越高。据文献 [19] 报道,若配体和受体的结合能 $\leq -5.0 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ 则被认为有效分子对接。由表 2 可知,除了硬脂酸甘油酯-ERFG

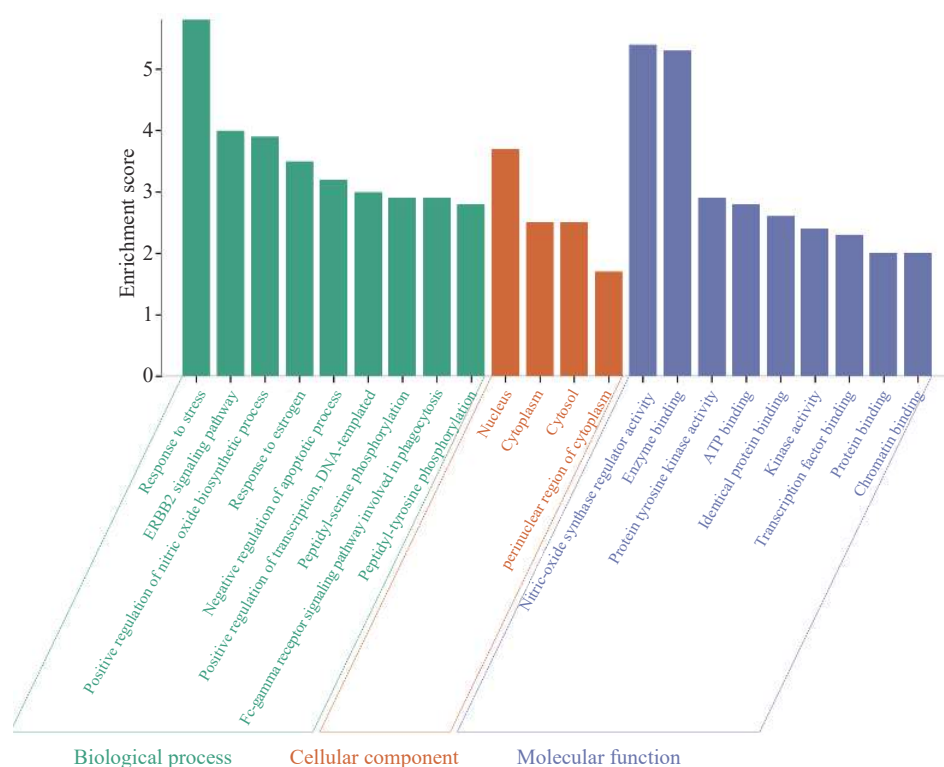


图 4 GO 富集分析结果

Fig.4 Results of GO enrichment analysis

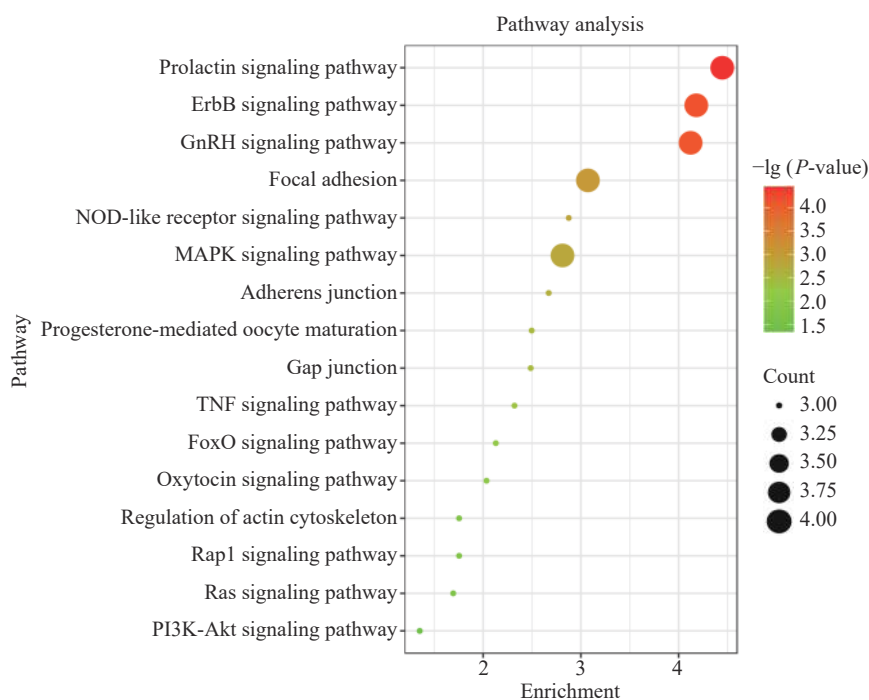


图 5 预知子抗抑郁通路的气泡图

Fig.5 Bubble diagram of anti-depression pathway of Akebiae Fructus

的对接活性较弱外,其他 47 对核心活性成分与靶蛋白(97.92%)均有较好的结合活性。其中,8 对核心活性成分与靶点(16.67%)的结合能均小于或等于 -9.0 kcal/mol,显示出较强的结合活性。值得注意的是,蝙蝠葛碱-MAPK1、豆甾醇葡萄糖苷-MAPK1、木通苯乙醇 B-MAPK8 和木通苯乙醇 B-MAPK1 的对接活性最好,如图 6 可知,活性成分能够比较好地嵌入

到靶蛋白的活性口袋中,形成稳定的构象。

3 讨论与结论

本文采用网络药理学和分子对接揭示预知子抗抑郁作用机制。通过构建预知子“化学成分-靶点”网络,筛选得到 6 个核心活性成分,包括木通苯乙醇 B、硬脂酸甘油酯、豆甾醇葡萄糖苷、齐墩果酸、西托糖苷和蝙蝠葛碱。脑源性神经营养因子(brain -

表 2 预知子核心活性成分和核心靶点的结合能
Table 2 Binding energies of kenerl compounds and targets of Akebiae Fructus

化合物	靶点	结合能(kcal/mol)	化合物	靶点	结合能(kcal/mol)
蝙蝠葛碱	AR	-6.8	西托糖苷	AR	-7.8
	CASP3	-6.8		CASP3	-7.2
	EGFR	-6.6		EGFR	-6.4
	ESR1	-7.5		ESR1	-7.9
	HSP90AA1	-8.5		HSP90AA1	-8.1
	MAPK1	-9.7		MAPK1	-9.1
	MAPK8	-9.1		MAPK8	-8.5
豆甾醇葡萄糖苷	SRC	-6.2	硬脂酸甘油酯	SRC	-6.5
	AR	-7		AR	-6.1
	CASP3	-7.1		CASP3	-5.7
	EGFR	-6.5		EGFR	-4.8
	ESR1	-8.3		ESR1	-6.2
	HSP90AA1	-8.6		HSP90AA1	-6.2
	MAPK1	-9.7		MAPK1	-6.6
木通苯乙醇B	MAPK8	-8.1	齐墩果酸	MAPK8	-7.2
	SRC	-7.2		SRC	-5.5
	AR	-8.6		AR	-8
	CASP3	-7		CASP3	-7.1
	EGFR	-5.1		EGFR	-7
	ESR1	-8.7		ESR1	-7.8
	HSP90AA1	-9.2		HSP90AA1	-9.0
	MAPK1	-9.4		MAPK1	-8.0
	MAPK8	-9.7		MAPK8	-8.3
	SRC	-7.5		SRC	-7.6

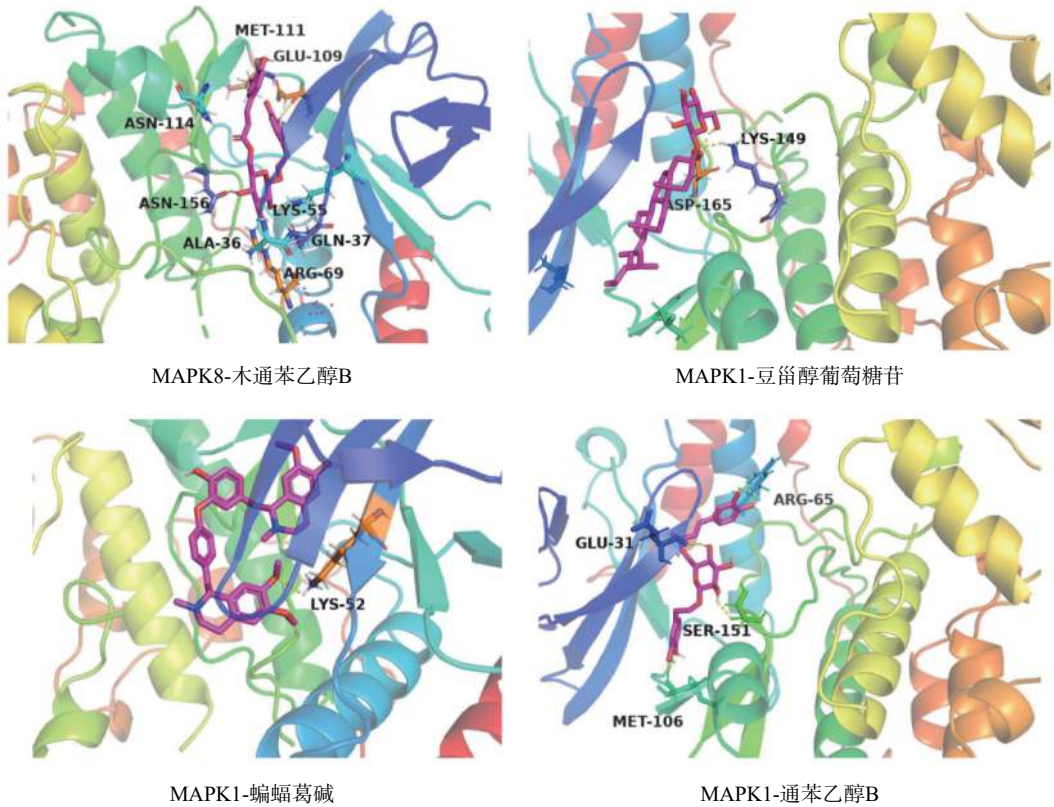


图 6 结合能最低的分子对接模式
Fig.6 Docking mode with lowest binding energies

derived neurotrophic factor, BDNF)参与情绪和认知功能的关键脑回路中的神经元的生存、生长和维护。BDNF 的减少直接参与抑郁症的病理生理过程^[20]。齐墩果酸能够增加海马 BDNF 水平而具有抗抑郁作用^[21]。西托糖苷和豆甾醇葡萄糖苷均属于甾体活性成分,在其四环核周围的官能团的作用下,具有广泛的生物活性。有报道指出豆甾醇葡萄糖苷的苷元在小鼠强迫游泳试验、尾部悬挂试验和川芎嗪

所致上睑下垂、体温过低和运动抑制试验中通过缩短小鼠静止时间,增加小鼠运动活性、减少上睑下垂、拮抗小鼠体温下降而表现出显著的抗抑郁作用^[22]。西托糖苷的苷元的同分异构体— β -谷甾醇通过增加中枢神经系统中的血清素和去甲肾上腺素水平而具有抗抑郁活性^[23]。另外,分子对接结果显示木通苯乙醇 B、豆甾醇葡萄糖苷、齐墩果酸、西托糖苷和蝙蝠葛碱均能较好地嵌合到核心靶蛋白的活性口袋中。

由 PPI 网络筛选出 8 个预知子抗抑郁核心靶点,包括 EGFR、MAPK1/8、SRC、HSP90AA1、AR、ESR1、CASP3。EGFR 和 HSP90AA1 在多种恶性肿瘤中高表达,而重度抑郁症在肿瘤患者中很常见,是普通人群的患病率的 4 倍^[24-25]。因此,研究者发现 EGFR 突变型非小细胞肺癌通过介导炎症因子的产生抑郁情绪^[26],肝癌患者有中度/重度抑郁与 HSP90AA1 上调相关^[27]。Iñiguez 等^[28]发现大鼠强迫游泳实验中,成年雄性 Sprague-Dawley 大鼠海马中 MAPK1 过表达能够诱导产生抗抑郁样行为。另外,MAPK8 是成年海马中神经发生的中枢抑制因子,同时也是焦虑和抑郁样行为的启动因子^[29]。AR 可能通过改变 miR-204-5p 的表达,调节 BDNF 的表达,从而影响慢性轻度应激型小鼠的抑郁样行为^[30]。雌激素可调节神经递质的转换,提高血清素和去甲肾上腺素的水平,进而产生抗抑郁的作用。而雌激素的生物功能在很大程度上是通过细胞内激活其主要受体雌激素受体 α (ESR1) 和雌激素受体 β (ESR2) 发挥的。因此,雌激素受体的遗传变异在女性患抑郁症的易感性发挥着重要作用^[31-32]。有研究指出谷氨酸能系统的功能障碍和突触可塑性的失调与抑郁症有关^[33]。海马长期抑郁是一种活跃的突触可塑性,对空间记忆、情境性恐惧记忆和新颖性习得的巩固具有重要作用,通过线粒体激活 caspase-3 是海马神经元长期抑郁和 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDR) 内化所必需的^[34]。分子对接显示以上大部分核心靶点与预知子核心活性成分具有较好的结合活性。

由 KEGG 通路富集分析可知,核心靶点主要调控催乳素信号通路、ErbB 信号通路、GnRH 信号通路等信号通路。在催乳素信号通路中,有 4 个预知子抗抑郁靶点参与调控。Jak/Stat 通路在催乳素信号转导中的核心作用。有文献报道,在慢性轻度应激抑郁模型中,通过抑制 JAK2-STAT5 信号通路的激活,从而降低催乳素受体 (Prolactin receptor, PRLR) 表达,抑制海马神经元凋亡,从而减轻慢性轻度应激诱导的抑郁^[35]。抑郁症发病机制的单胺假说认为抑郁症是由大脑中突触单胺类神经递质 (5-羟色胺、去甲肾上腺素和多巴胺) 减少引起的^[36]。基础研究表明神经营养因子 Neuregulin 1 (NRG1) 及其受体 ErbB 酪氨酸激酶调节中脑多巴胺 (DA) 传递和脑内多巴胺

神经元的 mglur1 依赖性长期抑郁^[37]。有研究指出下丘脑激素 GnRH 刺激垂体的黄体生成素和卵泡生成素的分泌,这两种激素反过来调节卵巢和睾丸的功能,而促性腺激素水平的变化会影响情绪,并有助于情感障碍的发展^[38]。

综上所述,本研究运用网络药理学和分子对接方法初步探究预知子抗抑郁的药效物质基础,作用靶点和其调控的抗抑郁通路,发现预知子通过“多成分,多靶点,多通路”的作用机制而起到抗抑郁的效应,这为后续预知子抗抑郁的分子作用机制提供了新思路和新方法。

参考文献

- [1] Amato L, Vecchi S, Barbui C, et al. Systematic review to evaluate the efficacy, acceptability and safety of second-generation antipsychotics for the treatment of unipolar and bipolar depression[J]. *Recenti Progressi in Medicina*, 2018, 109(10): 474-486.
- [2] Cui R. Editorial: A systematic review of depression[J]. *Current Neuropharmacology*, 2015, 13(4): 480.
- [3] Sankhi S, Marasine N R, Sankhi S, et al. Adverse drug reaction due to antidepressants among patients with depression in a private psychiatric hospital of nepal[J]. *BioMed Research International*, 2020, 2020: 1-5.
- [4] 王旭东, 乔明琦, 张樟进, 等. 中医药治疗抑郁症的研究进展[J]. *南京中医药大学学报*, 2016, 32(1): 93-96.
- [5] Yongli Jiang, Xuefu Zhou, Yuanrong Zheng, et al. Impact of ultrasonication/shear emulsifying/microwave-assisted enzymatic extraction on rheological, structural, and functional properties of *Akebia trifoliata* (Thunb.) Koidz. seed protein isolates[J]. *Food Hydrocolloids*, 2021, 112: 1-10.
- [6] Iketani H. Native fruit tree genetic resources in Japan[J]. *Breed Sci*, 2016, 66(1): 82-89.
- [7] 唐成林, 杨斌, 陶光灿, 等. 八月瓜果实营养成分分析和评价[J]. *食品工业科技*: 1-11[2021-02-05]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1759.TS.20200721.1511.006.html>.
- [8] 国家药典委员会. 中国药典一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 297.
- [9] 张磊阳, 蒋健, 贺敏, 等. 抗抑郁中药的药理研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(24): 224-234.
- [10] 周丹. 预知子提取物对抑郁症大鼠海马神经可塑性相关蛋白 BDNF/CREB/ Bcl-2 的影响研究[J]. *药物生物技术*, 2019, 26(02): 110-113.
- [11] 陈启洪, 李晓飞, 段灿灿, 等. 网络药理学探讨杜仲主要活性成分及药理作用机制[J]. *中药材*, 2018(2): 432-439.
- [12] 张锐, 张季林, 李冰涛, 等. 基于网络药理学研究栀子入血成分抗阿尔茨海默病的作用机制[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(11): 2601-2610.
- [13] Liu F, Zhao Q, Liu S, et al. Revealing the pharmacological mechanism of *acorus tatarinowii* in the treatment of ischemic stroke based on network pharmacology[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020, 2020: 1-16.
- [14] 杨柳, 张玉宁, 刘月涛, 等. 基于网络药理学的黄芪治疗肾

病综合征的机制研究[J]. *中草药*, 2019, 50(8): 1828–1837.

[15] 戴璐彬, 关婉辰, 张栋, 等. 参麦饮改善糖尿病肾病的网络药理学研究及实验验证[J]. *中药药理与临床*, 2020, 36(4): 81–87.

[16] Jin H G, Kim A R, Ko H J, et al. Three new lignan glycosides with IL-6 inhibitory activity from *Akebia quinata*[J]. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 2014, 62(3): 288–293.

[17] Wang J, Xu Q L, Zheng M F, et al. Bioactive 30-noroleanane triterpenes from the pericarps of *Akebia trifoliata*[J]. *Molecules*, 2014, 19(4): 4301–4312.

[18] 刘永玲, 谢国芳, 王威, 等. 八月瓜叶、果皮和果肉中酚类、V_C 含量及其抗氧化能力分析[J]. *食品研究与开发*, 2019, 40(15): 66–72.

[19] 宗阳, 丁美林, 贾可可, 等. 基于网络药理学和分子对接法探寻达原饮治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)活性化合物的研究[J]. *中草药*, 2020, 51(4): 836–844.

[20] Phillips C. Brain-derived neurotrophic factor, depression, and physical activity: Making the neuroplastic connection[J]. *Neural Plasticity*, 2017, 2017: 1–17.

[21] Fajemiroye J O, Galdino P M, Florentino I F, et al. Plurality of anxiety and depression alteration mechanism by oleanolic acid[J]. *Journal of Psychopharmacology*, 28(10): 923–934.

[22] Gurağaç Dereli F T, İlhan M, Küpeli Akkol E. Identification of the main active antidepressant constituents in a traditional Turkish medicinal plant, *Centaurea kurdica* Reichardt[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2020, 249: 1–11.

[23] Zhao D, Zheng L, Qi L, et al. Structural features and potent antidepressant effects of total sterols and β -sitosterol extracted from *Sargassum horneri*[J]. *Marine Drugs*, 2016, 14(7): 123–130.

[24] Bortolato B, Hyphantis T N, Valpione S, et al. Depression in cancer: The many biobehavioral pathways driving tumor progression[J]. *Cancer Treatment Reviews*, 2017, 52: 58–70.

[25] Szelei A, Döme P. Cancer and depression: A concise review[J]. *Orvosi Hetilap*, 2020, 161(22): 908–916.

[26] McFarland D C, Jutagir D R, Rosenfeld B, et al. Depression and inflammation among epidermal growth factor receptor (EGFR) mutant nonsmall cell lung cancer patients[J]. *Psychooncology*, 2019, 28(7): 1461–1469.

[27] Xiang X, You X M, Li L Q. Expression of HSP90AA1/HSPA8 in hepatocellular carcinoma patients with depression[J]. *OncoTargets and Therapy*, 2018, 11: 3013–3023.

[28] Iñiguez S D, Parise L F, Lobo M K, et al. Upregulation of hippocampal extracellular signal-regulated kinase (ERK)-2 induces antidepressant-like behavior in the rat forced swim test[J]. *Behavioral Neuroscience*, 2019, 133(2): 225–231.

[29] Mohammad H, Marchisella F, Ortega-Martinez S, et al. JNK1 controls adult hippocampal neurogenesis and imposes cell-autonomous control of anxiety behaviour from the neurogenic niche[J]. *Molecular Psychiatry*, 2018, 23(2): 362–374.

[30] Hung Y Y, Huang Y L, Chang C, et al. Deficiency in androgen receptor aggravates the depressive-like behaviors in chronic mild stress model of depression[J]. *Cells*, 2019, 8(9): 1021–1037.

[31] Tan E C, Lim H W, Chua T E, et al. Investigation of variants in estrogen receptor genes and perinatal depression[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2018, 14: 919–925.

[32] Różycka A, Słopeń R, Słopeń A, et al. The MAOA, COMT, MTHFR and ESR1 gene polymorphisms are associated with the risk of depression in menopausal women[J]. *Maturitas*, 2016, 84: 42–54.

[33] Duman R S, Aghajanian G K, Sanacora G, et al. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants[J]. *Nature Medicine*, 2016, 22(3): 238–249.

[34] Li Z, Jo J, Jia J M, et al. Caspase-3 activation via mitochondria is required for long-term depression and AMPA receptor internalization[J]. *Cell*, 2010, 141(5): 859–871.

[35] Tian R H, Bai Y, Li J Y, et al. Reducing PRLR expression and JAK2 activity results in an increase in BDNF expression and inhibits the apoptosis of CA3 hippocampal neurons in a chronic mild stress model of depression[J]. *Brain Research*, 2019, 1725: 1–12.

[36] Köhler S, Cierpinsky K, Kronenberg G, et al. The serotonergic system in the neurobiology of depression: Relevance for novel antidepressants[J]. *Journal of Psychopharmacology*, 2016, 30(1): 13–22.

[37] Ledonne A, Mercuri N B. mGluR1-dependent long term depression in rodent midbrain dopamine neurons is regulated by neuregulin 1/ErbB signaling[J]. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 2018, 11: 346–361.

[38] Gormanns P, Mueller N S, Ditzen C, et al. Phenome-transcriptome correlation unravels anxiety and depression related pathways[J]. *Journal of Psychiatric Research*, 2011, 45(7): 973–979.