

基于GEO数据库结合网络药理学和分子对接技术探究玉竹抗抑郁作用机制

姜振旭, 王朝兴, 王宇亮, 赵宏, 沈宇, 孙诗晴, 马永哲, 宋明明, 张宇

Exploring the Anti-depression Mechanism of *Polygonatum odoratum* Based on GEO Database Combined with Network Pharmacology and Molecular Docking Technology

JIANG Zhenxu, WANG Chaoxing, WANG Yuliang, ZHAO Hong, SHEN Yu, SUN Shiqing, MA Yongzhe, SONG Mingming, and ZHANG Yu

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2023120201>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

基于网络药理学探讨预知子抗抑郁的作用机制

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

食品工业科技. 2021, 42(14): 8-15 <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2020110295>

基于网络药理学与分子对接技术探讨益肝草凉茶解酒保肝的作用机制

Mechanism of Relieving Alcohol and Protecting Liver of Yigancan Herbal Tea Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology

食品工业科技. 2021, 42(8): 8-18 <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2020070092>

基于网络药理学和分子对接探讨刺老苞防治骨质疏松症的作用机制

Mechanism of *Aralia echinocaulis* in Treatment of Osteoporosis Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

食品工业科技. 2022, 43(8): 11-21 <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2021100014>

基于网络药理学及分子对接技术探讨辣木叶抗肥胖的作用机制

Study on the Anti-obesity Mechanism of Action of *Moringa oleifera* Lam. Leaves by Network-Based Pharmacology and Molecular Docking Techniques

食品工业科技. 2023, 44(15): 34-45 <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2022090318>

基于网络药理学及分子对接技术探讨绞股蓝防治肥胖的作用机制

Mechanism of *Gynostemma pentaphyllum* on Prevention and Treatment of Obesity Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology

食品工业科技. 2022, 43(4): 12-23 <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2021070083>

基于网络药理学与分子对接探讨沙棘抗肥胖作用机制

Exploring the Mechanism of Hippophae Fructus Anti-obesity through Network Pharmacology and Molecular Docking

食品工业科技. 2024, 45(6): 1-11 <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2023060160>



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

姜振旭, 王朝兴, 王宇亮, 等. 基于 GEO 数据库结合网络药理学和分子对接技术探究玉竹抗抑郁作用机制 [J]. 食品工业科技, 2025, 46(1): 359–366. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2023120201

JIANG Zhenxu, WANG Chaoming, WANG Yuliang, et al. Exploring the Anti-depression Mechanism of *Polygonatum odoratum* Based on GEO Database Combined with Network Pharmacology and Molecular Docking Technology[J]. Science and Technology of Food Industry, 2025, 46(1): 359–366. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2023120201

· 营养与保健 ·

基于 GEO 数据库结合网络药理学和分子对接技术探究玉竹抗抑郁作用机制

姜振旭¹, 王朝兴¹, 王宇亮^{1,2}, 赵 宏^{1,2}, 沈 宇¹, 孙诗晴¹, 马永哲¹, 宋明明¹, 张 宇^{1,2,*}

(1. 佳木斯大学药学院, 黑龙江佳木斯 154007;

2. 黑龙江省新药创制与药效毒理评价重点实验室, 黑龙江佳木斯 154007)

摘 要: 目的: 基于生物信息学和网络药理学方法筛选玉竹治疗抑郁症的潜在药物靶点和信号通路, 并通过 PC12 细胞实验初步证实抗抑郁药效。方法: 下载 GSE98793 表达矩阵和 GPL570 平台信息进行差异表达基因筛选; 通过检索 TCMSP 数据库进行成分筛选, 利用 Cytoscape3.7.1 软件, 构建玉竹“药物-成分-靶点”相互作用网络图和 PPI 网络图; 利用 DAVID 数据库, 进行 GO 和 KEGG 富集分析; 使用 SYBYL-X 2.0 软件对主要活性成分及靶点进行分子对接验证; 采用谷氨酸 (Glu) 诱导 PC12 细胞模型后, 将玉竹醇提物按低、中、高剂量进行分组给药, 考查其对 PC12 细胞损伤的保护作用。结果: 筛选得到玉竹抗抑郁活性成分 23 个, 活性靶点 34 个; “药物-成分-靶点”网络图显示棕榈酸、月桂酸、(+)-雪松醇等为玉竹抗抑郁的主要活性成分; PPI 网络图显示 PTGS2、PTGS1、SLC6A2、GABRA1、TNF 等为关键靶点; 通过 GO 富集分析得到 GO 条目共 209 个, 其中包括生物过程 (BP) 149 个, 细胞组分 (CC) 23 个, 分子功能 (MF) 37 个; 主要涉及 Chemical carcinogenesis-receptor activation、Small cell lung cancer 和 Adipocytokine signaling pathway 等信号通路; 分子对接结果显示, 玉竹主要活性成分与抑郁症主要靶点对接结果具有良好稳定性; 体外细胞实验结果表明, 600 μg/mL 的玉竹醇提物对 Glu 诱导的 PC12 细胞损伤具有明显恢复作用。结论: 玉竹可能通过炎症反应、氧化应激和前列腺素合成等途径发挥抗抑郁作用。

关键词: 玉竹, 抑郁症, 网络药理学, GEO 数据库, 作用机制

中图分类号: R285

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2025)01-0359-08

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2023120201



本文网刊:

Exploring the Anti-depression Mechanism of *Polygonatum odoratum* Based on GEO Database Combined with Network Pharmacology and Molecular Docking Technology

JIANG Zhenxu¹, WANG Chaoming¹, WANG Yuliang^{1,2}, ZHAO Hong^{1,2}, SHEN Yu¹, SUN Shiqing¹,
MA Yongzhe¹, SONG Mingming¹, ZHANG Yu^{1,2,*}

(1. College of Pharmacy, Jiamusi University, Jiamusi 154007, China;

2. Heilongjiang Provincial Key Laboratory of New Drug Discovery and Efficacy Toxicology Evaluation,
Jiamusi 154007, China)

Abstract: Objective: This study aims to identify the potential targets and signaling pathways of the rhizome of *Polygonatum odoratum* (Yuzhu in traditional Chinese medicine) in the treatment of depression, through bioinformatics and

收稿日期: 2023-12-19

基金项目: 黑龙江省自然科学基金优秀青年项目 (YQ2023H001); 佳木斯大学青年创新人才培养支持计划项目 (JMSUQP23009); 黑龙江省教育厅科技创新团队项目 (2021-KYYEF-0638); 黑龙江省教育厅基础研究业务费项目 (2022-KYYWF-0612); 黑龙江省北药与功能食品“双一流”特色学科项目 (HLJTSXK-2022-03)。

作者简介: 姜振旭 (1996-), 男, 硕士, 研究方向: 天然药物活性成分筛选与新药开发, E-mail: m17624250224@163.com。

*** 通信作者:** 张宇 (1964-), 女, 硕士, 教授, 研究方向: 天然药物活性成分筛选与新药开发, E-mail: zhangyu@jmsu.edu.cn。

network pharmacology, and to preliminarily explore its efficacy through PC12 cell experiments. Methods: Screening for differential gene expression was conducted by downloading the gene expression profile dataset GSE98793 and relevant information from the GPL570 platform. Component screening was conducted through the TCMSP database. The "drug-component-target" and PPI networks were constructed using Cytoscape 3.7.1 software. GO and KEGG enrichment analyses were performed using the DAVID database. Molecular docking verification of the main active components and targets was performed using SYBYL-X 2.0 software. After inducing a PC12 cell model of depression with glutamic acid (Glu), alcohol extracts of Yuzhu were administered in low, medium, and high doses to examine their protective effects against PC12 cell damage. Results: Twenty-three antidepressant active components and 34 active targets were identified for Yuzhu. Among the active components, palmitic acid, lauric acid, and (+)-cedrol were identified as the primary active components through the "drug-component-target" network analysis. The PPI network analysis showed that PTGS2, PTGS1, SLC6A2, GABRA1, and TNF were key targets. A total of 209 GO entries were obtained through GO enrichment analysis, including 149 biological processes (BP), 23 cellular components (CC), and 37 molecular functions (MF), primarily involving the Chemical carcinogenesis-receptor activation, Small cell lung cancer, and Adipocytokine signaling pathway. Molecular docking analysis revealed that the main active components of Yuzhu exhibited high docking stability with major targets of depression. *In vitro* cell experiments demonstrated that 600 $\mu\text{g/mL}$ alcohol extracts of Yuzhu significantly ameliorated Glu-induced damage in PC12 cells. Conclusion: Yuzhu may exert its antidepressant effects through inflammatory response, oxidative stress, and prostaglandin synthesis pathways.

Key words: *Polygonatum odoratum*; depression; network pharmacology; GEO database; mechanism

抑郁症(depression)是一种常见的精神类疾病,其症状包括情绪低落、失去兴趣、睡眠障碍等,患者可能出现身体不适,如头痛、背痛等^[1-3]。迄今,抑郁症具体的发病机制尚未完全清楚,可能由单胺类神经递质水平低下、神经营养因子表达下降、释放炎性细胞因子导致免疫系统功能紊乱、HPA轴功能亢进等多种因素导致的结果^[4-6]。常见的诱发因素包括:日常生活或工作中的压力、家庭矛盾、人际关系困扰等。目前临床上治疗抑郁症,通常采用药物治疗和心理治疗相结合的方式^[7]。但很多抗抑郁药物引起嗜睡、乏力、便秘、心率加快、体重增加等副作用,患者依从性差而中断治疗的难题引起广泛关注。近年来,研究人员将抑郁症的治疗聚焦于我国中医药理论的研究较为常见。

玉竹(*Polygonatum odoratum*)是一种常见的多年生草本植物,味甘、微苦,性微寒,在我国的主要产地有黑龙江、吉林、辽宁、河北、山西、内蒙古、湖南、江苏等^[8],其主要药用部分为根茎,作用于肺、胃经,主治心腹结气,虚热湿毒;具有镇定发狂、平静惊悸等功效。现代研究表明,其含有皂苷、多糖、生物碱、有机酸、萜类等多种活性成分,服用玉竹能够有效缓解心理压力,减轻抑郁症状^[9]。玉竹是最早一批归入我国药食同源清单的中药材,具有安全性高、依从性好的特点。但玉竹抗抑郁的作用机制及药效物质尚不明确,将生物信息学技术应用于玉竹抗抑郁机制研究或许是一个新的思路。

生物信息学将计算机科学和统计学等技术应用于生物学研究,为深入理解和挖掘生物学数据提供了更快捷、科学的方法^[10-12]。网络药理学利用系统生物学和网络科学的方法,研究药物在生物网络中的作用机制和影响^[13-15]。生物信息联合网络药理学主要利用生物信息学的方法和工具来分析和解释分子网

络、细胞信号传导网络以及生物体内各种生物过程的相互关系,以及药物与这些网络的相互作用^[16]。通过这些方法,研究人员可以探究药物对特定疾病可能的作用机制,发现新的药物靶点,为药物研发领域的发展奠定基础^[17]。

本课题以 GEO 数据库联合网络药理学手段,探究玉竹抗抑郁的作用机制,并通过分子对接和体外细胞实验加以验证,以期玉竹抗抑郁药物研发提供参考。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

玉竹 产地:湖南,生产批号:22082301,购自佳木斯大仁堂医药;PC12细胞 中国上海细胞库;PC12细胞专用培养基、胰酶消化液、CCK-8 武汉普诺赛生命科技有限公司;谷氨酸 上海源叶生物科技有限公司。

DRT-SX 型恒温电热套 郑州长城科工贸有限公司;TDL-50B 台式低速离心机 浙江赛德仪器有限公司;SpectraMax ABS plus 型全波长酶标仪 美谷分子仪器(上海)有限公司;HH2 数显恒温水浴锅 常州智博瑞仪器制造有限公司;SIM 二氧化碳培养箱 金西盟仪器有限公司;MDF-U580VHE 冰箱 冰山华洋生物科技有限公司;FDU-1200 冷冻式干燥机 上海爱郎仪器有限公司;DM750 生物显微镜 上饶市和信仪器设备有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 抑郁症差异表达基因筛选 通过 GEO(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>)数据库下载 GSE98793^[18] 表达矩阵和 GPL570 平台信息,GSE98793 包含 64 例健康样本、128 例抑郁症样本,利用 R 软件 limma 包对抑郁症组和健康组数据进行差异表达分析,依据 $|\log\text{FC}|>0.2$ 和 $P<0.05$ 进行差异表达基因筛选,依据

P 值进行排序,绘制热图,取 P 值前 100 绘制火山图。

1.2.2 玉竹治疗抑郁症的网络药理学研究

1.2.2.1 玉竹有效成分及靶点预测 通过检索 TCMSP 数据库(<https://old.tcmisp-e.com/tcmisp.php>),检索“玉竹”并剔除无靶点成分,获得相应活性成分及其所对应靶点,通过 Uniprot 数据库(<https://www.uniprot.org/>)进行靶点基因的 ID 转换。将所获得的差异基因与富集的靶点取交集,即为玉竹治疗抑郁症的潜在靶点。将玉竹活性成分与共同靶基因数据导入 Cytoscape3.7.1 软件,构建玉竹“药物-成分-靶点”相互作用网络图。

1.2.2.2 蛋白质-蛋白质互作网络构建 将玉竹治疗抑郁症的潜在靶点上传至 5+STRING(<https://string-db.org/>)数据库,置信度设置为 0.4,获得玉竹治疗抑郁症的潜在靶点蛋白互作关系,下载 tsv 格式,并通过 Cytoscape3.7.1 可视化 PPI 网络图。

1.2.2.3 GO 富集与 KEGG 通路分析 将玉竹治疗抑郁症潜在靶点输入 DAVID 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/gene2gene.jsp>),进行 GO 和 KEGG 富集分析,以 P 值大小进行排序,生物过程(Biological process, BP)、细胞组分(Cellular component, CC)、分子功能(Molecular function, MF)分别将 P 值位于前十的绘制柱状图;KEGG 分析则以 P 值大小进行排序,将 P 值位于前二十的绘制气泡图。

1.2.3 分子对接 通过 Uniprot 数据库查询靶点的蛋白结构及 PDB ID,后利用 PDB(<https://www.rcsb.org>)和 AlphaFold(<https://alphafold.ebi.ac.uk>)数据库下载蛋白结构,使用 SYBYL-X 2.0 软件对主要活性成分及靶点进行分子对接验证。

1.2.4 细胞实验

1.2.4.1 玉竹醇提物的制备 称取经粉碎后过 9 号药典筛的玉竹粉 50 g,放置于圆底烧瓶中,按料液比 1:10(g/mL)加入 80% 乙醇,回流提取 3 h,重复提取 3 次,合并 3 次提取滤液,浓缩至 50 mL,冷却至室温后冻干处理,得玉竹醇提物。后续按实验所需浓度定容进行给药。

1.2.4.2 Glu 造模浓度及时间筛选 取对数生长期 PC12 细胞加完全培养基接种于 96 孔板,密度约 5×10^4 个/mL,每孔 200 μ L,于 37 $^{\circ}$ C 细胞贴壁(约 6 h)并培养细胞至 60% 时(约 24 h),弃去培养液,加入 0、0.3、1、3、10、30 mmol/L 含 Glu 维持液,每组 4 次重复,培养 24 h 后,每孔加入 100 μ L CCK-8,培养箱中孵育 2 h,测定 450 nm 处吸光度,计算得 Glu 溶液的半抑制浓度(IC_{50}),即为 Glu 造模浓度。

取对数生长期 PC12 细胞加完全培养基接种于 96 孔板,密度约 5×10^4 个/mL,每孔 200 μ L,培养 24 h,弃去培养液,Glu 采用上述造模浓度,分别于 96 孔板培养 6、12、18、24、30、36 h 后,CCK-8 检测存活率,确定最佳造模时间。

1.2.4.3 给药浓度筛选 对数生长期细胞以密度 5×10^4 个/mL,每孔 200 μ L 接种于 96 孔板。培养箱中培养约 24 h 后各给药组和模型对照组更换 Glu 加药维持液,空白对照组更换普通维持液,每组 6 次重复。Glu 采用上述确定的 Glu 造模浓度。药物采用 200、400、600、800 μ g/mL 给药浓度的玉竹醇提物,培养箱中培养 24 h 后 CCK-8 检测存活率。

$$\text{细胞存活率}(\%) = A_{\text{样品组}} / A_{\text{对照组}} \times 100$$

1.2.4.4 分组及给药 实验分为空白对照组(Con: Glu 浓度为 0、玉竹醇提物浓度为 0)、模型对照组(Mod: Glu 浓度为 10 mmol/L、玉竹醇提物浓度为 0)、玉竹醇提物低剂量组(PO-L)、玉竹醇提物中剂量组(PO-M)、玉竹醇提物高剂量组(PO-H),低剂量组维持液中 Glu 浓度为 10 mmol/L,玉竹醇提物为中剂量组浓度的 0.5 倍,高剂量组维持液中 Glu 浓度为 10 mmol/L,玉竹醇提物为中剂量组浓度的 2 倍。分组给药后,培养箱中培养 24 h,采用 CCK-8 法检测存活率,并通过显微镜观察细胞形态变化。

1.3 数据处理

使用 SPSS 软件进行数据统计分析,组间差异均使用单因素方差分析, $P < 0.05$ 表示存在显著差异, $P < 0.01$ 表示存在极显著差异。使用 Origin 进行绘图。

2 结果与分析

2.1 抑郁症差异基因筛选结果

用 R 语言 limma 包对抑郁症组和健康组数据进行差异表达分析。结果显示 GSE98793 含有 11322 个差异基因,其中有 5038 个上调基因,6284 个下调基因;其中上调基因主要有 *PGLS*、*ZNRD2-DT*、*INTS9*,下调基因主要有 *CRTC2*、*MED11*、*RAB5C*,因存在个体差异,基因表达量会存在些许误差,但实验样本足够多,个体差异的影响可忽略不计。结果见图 1。

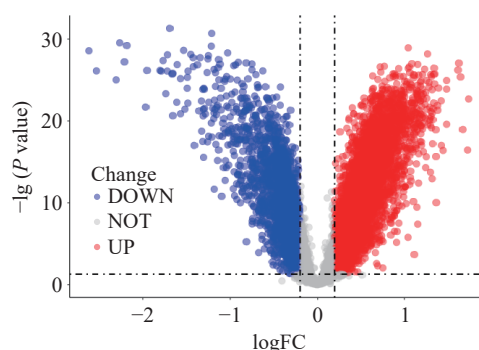


图 1 差异表达基因的火山图

Fig.1 Volcanic map of differential expressed genes

2.2 玉竹治疗抑郁症的网络药理学研究结果

2.2.1 玉竹活性成分及靶点预测结果 在 TCMSP 数据库中检索“玉竹”,剔除无靶点成分后,收集得到 34 个活性成分,获得 70 个活性靶点。将玉竹主要活性靶点与抑郁症疾病靶点取交集,获得 34 个潜在治

疗靶点, 对应有 23 种活性成分, 其中棕榈酸、月桂酸、(+)-雪松醇、葡萄糖醛酸、油酸、亚油酸等中心度值较大, 判断其为玉竹中抗抑郁主要活性成分。具体见图 2~图 3 和表 1。

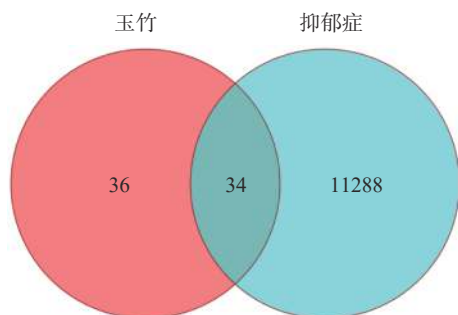


图 2 玉竹与抑郁症共有靶点 Venn 图

Fig.2 Venn diagram of common targets of *Polygonatum odoratum* and depression

2.2.2 PPI 网络构建结果 对 34 个玉竹治疗抑郁症的潜在靶点进行 PPI 分析, 绘制 PPI 网络, 共得 32 个节点, 120 条边, 其中 PTGS2、PTGS1、SLC6A2、GABRA1、TNF 靶点位于网络的中心且度值较大, 表明玉竹可能通过作用于这些关键靶点发挥抗抑郁作用, 棕榈酸、月桂酸、(+)-雪松醇、葡萄糖醛酸、油酸、亚油酸等为玉竹治疗抑郁症的主要活性成分, 与 PTGS2 和 PTGS1 有关的活性成分有棕榈酸、月桂

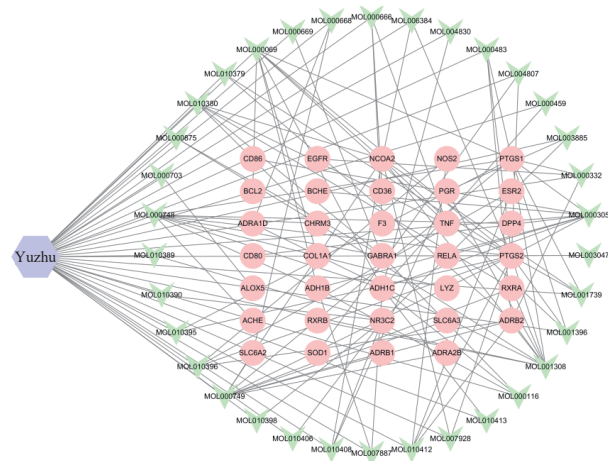


图 3 “药物-成分-靶点”网络图

Fig.3 "Drug-component-target" network

酸、葡萄糖醛酸、油酸、亚油酸, 其通过降低炎症反应、抑制前列腺素合成、抑制多巴胺和去甲肾上腺素的再摄取等发挥抗抑郁作用^[19]; 与 SLC6A2 有关的主要活性成分是亚油酸, 其能够阻断多巴胺和去甲肾上腺素的再摄取, 从而增加多巴胺和去甲肾上腺素进入突触前神经元的细胞外浓度, 进而减轻抑郁症状^[20]; 与 GABRA1 有关的主要活性成分是(+)-雪松醇, 可通过抗炎、抗氧化, 进而缓解抑郁状态^[21]; 与 SLC6A2 有关的主要活性成分是棕榈酸, 其通过杀

表 1 玉竹活性成分

Table 1 Active ingredients of *Polygonatum odoratum*

Mol ID	中文名称	英文名称
MOL010379	(2Z)-N-[2-(丁基氧基)-2-(4-羟基苯基)乙基]-3-(4-羟基-3-甲氧基苯基)丙-2-烯酰胺	(2Z)-N-[2-(butyloxy)-2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)prop-2-enamide
MOL010380	(-)- α -柏木烯	(-)- α -Funebrene
MOL010395	4',5,7-三羟基-6-甲基-8-甲氧基-羟基黄酮	4',5,7-Trihydroxy-6-methyl-8-methoxy-homoisoflavanone
MOL010396	4',5,7-三羟基-6,8-二甲基-高异黄酮	4',5,7-Trihydroxy-6,8-dimethyl-homoisoflavanone
MOL010412	4'-甲氧基-5,7-二羟基-6,8-二甲基-高甲氧基黄酮	4'-Methoxy-5,7-dihydroxy-6,8-dimethyl-homoisoflavanone
MOL000116	正壬醛	N-nonanal
MOL001308	油酸	Oleic acid
MOL001396	十五烷酸	Pentadecanoic acid
MOL001739	十六碳烯酸	Hexadecanoic acid
MOL003047	乙酸龙脑酯	Borneol acetate
MOL000305	月桂酸	Lauric acid
MOL000332	3-(4-羟基苯基)-N-[2-(4-羟基苯基)乙基]丙-2-烯酰胺	3-(4-hydroxyphenyl)-N-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]prop-2-enamide
MOL004807	葡萄糖醛酸	Glucuronic acid
MOL000483	(Z)-3-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-N-[2-(4-羟基苯基)乙基]丙-2-烯酰胺	(Z)-3-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-N-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]acrylamide
MOL006384	4-[(1R, 3aS, 4R, 6aS)-4-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-1,3,3a,4,6,6a-六氢呋喃[4,3-c]呋喃-1-基]-2,6-二甲氧基苯酚	4-[(1R,3aS,4R,6aS)-4-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydrofuro[4,3-c]furan-1-yl]-2,6-dimethoxyphenol
MOL000666	正己醛	Hexanal
MOL000668	2-氨基呋喃	2-Amylfuran
MOL000669	(S)樟脑	(S)-Camphor
MOL000069	棕榈酸	Palmitic acid
MOL000875	(+)-雪松醇	Cedrol
MOL000748	5-羟甲基糠醛	5-Hydroxymethylfurfural
MOL000749	亚油酸	Linoleic
MOL007928	丁香脂素双糖甙	Liriodendrin

菌、抗炎药理活性, 发挥抗抑郁作用^[22]。结果见图 4。

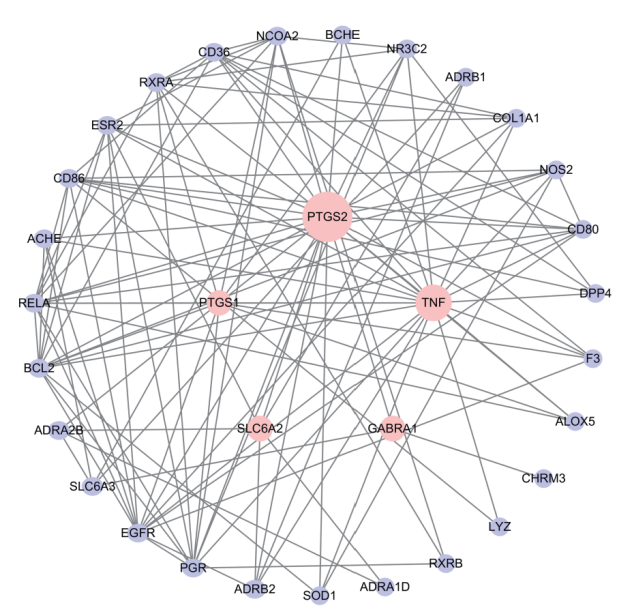


图 4 玉竹治疗抑郁症潜在作用靶点的 PPI 网络
Fig.4 PPI network of potential targets of *Polygonatum odoratum* in treating depression

2.2.3 GO 和 KEGG 富集分析结果 采用 DAVID 数据库对交集靶点进行 GO 和 KEGG 富集分析。其中 GO 富集分析得到 GO 条目 209 个, 包括生物过程(BP)149 个, 细胞组分(CC)23 个, 分子功能(MF)37 个。其中生物过程主要涉及对外来生物刺激的反应(response to xenobiotic stimulus); 细胞组分主要涉及细胞表面(cell surface), 分子功能主要涉及类固醇激素受体活性(steroid hormone receptor activity)。结果见图 5。

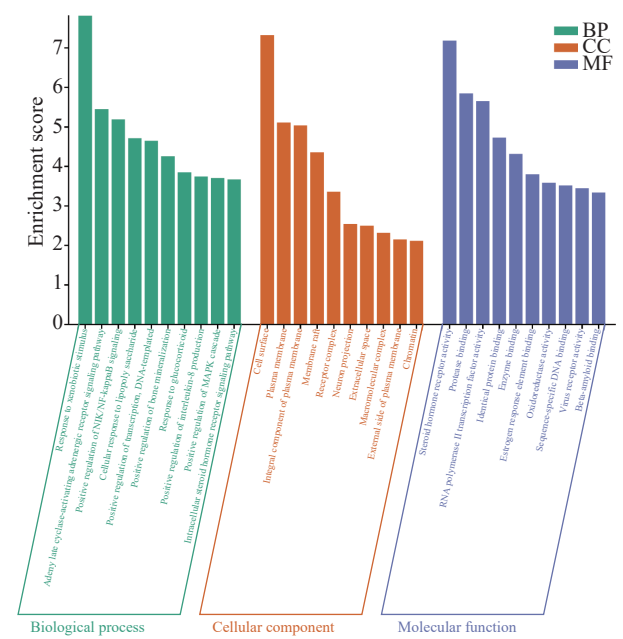


图 5 玉竹治疗抑郁症潜在靶点 GO 富集分析
Fig.5 GO enrichment analysis of potential targets of *Polygonatum odoratum* in treating depression

KEGG 通路富集筛选得到信号通路 56 条, 并按照 P 值从小到大排序得到 KEGG 富集通路图, 结果见图 6。由图可知玉竹治疗抑郁症的主要通路有化学致癌-受体激活(Chemical carcinogenesis-receptor activation)、小细胞肺癌(Small cell lung cancer)和脂肪细胞因子信号通路(Adipocytokine signaling pathway)等。

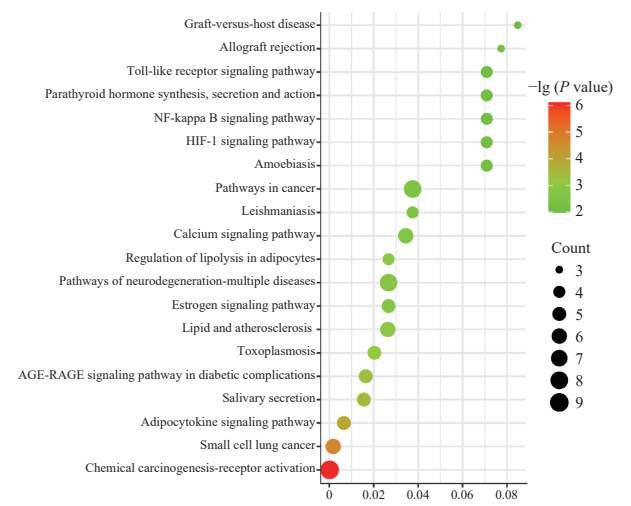


图 6 玉竹治疗抑郁症潜在靶点 KEGG 通路富集分析
Fig.6 KEGG pathway enrichment analysis of potential targets of *Polygonatum odoratum* in treating depression

2.3 分子对接结果

利用 SYBYL-X 2.0 软件对棕榈酸、月桂酸、(+)-雪松醇、5-羟甲基糠醛等 23 种关键活性成分与 PTGS2、PTGS1、SLC6A2、GABRA1、TNF 对应靶点蛋白进行分子对接, 一般认为 Total score>5, 对接结果具有一定稳定性。由表 2 及图 7 可以看出油酸、亚油酸、(2Z)-N-[2-(丁基氧基)-2-(4-羟基苯基)乙基]-3-(4-羟基-3-甲氧基苯基)丙-2-烯酰胺、4',5,7-三羟基-6,8-二甲基高异黄酮、十六碳烯酸与 PTGS2, 亚油酸与 SLC6A2 的对接效果良好, Total score 均大于 7。而月桂酸、棕榈酸等与相应靶点的对接效果

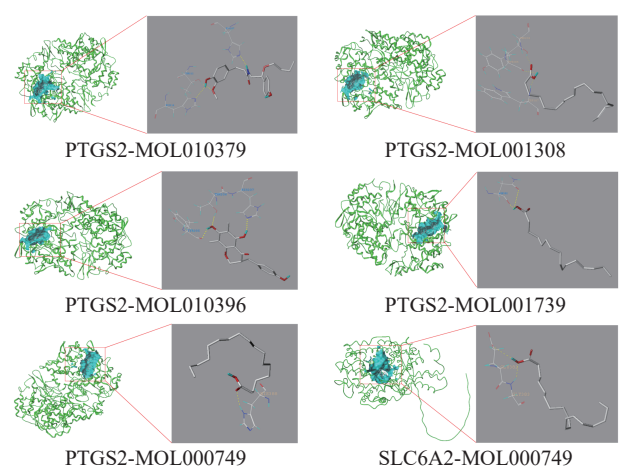


图 7 活性成分与关键靶点的分子对接图
Fig.7 Molecular docking map of active ingredients with key targets

表 2 分子对接结果

Table 2 Molecular docking results

Mol ID	靶点	PBD ID	Total score
MOL000069	PTGS2	5F1A	6.4987
MOL000305	PTGS2	5F1A	6.0965
MOL010379	PTGS2	5F1A	7.3008
MOL010395	PTGS2	5F1A	6.5444
MOL010396	PTGS2	5F1A	7.2841
MOL010412	PTGS2	5F1A	6.5651
MOL000748	PTGS2	5F1A	3.1423
MOL000749	PTGS2	5F1A	7.8379
MOL001308	PTGS2	5F1A	8.0192
MOL001396	PTGS2	5F1A	6.2742
MOL001739	PTGS2	5F1A	7.2868
MOL004807	PTGS2	5F1A	4.6034
MOL006384	PTGS2	5F1A	6.8928
MOL007928	PTGS2	5F1A	6.9050
MOL000483	PTGS2	5F1A	5.9043
MOL010380	PTGS2	5F1A	2.6813
MOL000069	PTGS1	6Y3C	4.0339
MOL000305	PTGS1	6Y3C	4.6900
MOL000332	PTGS1	6Y3C	2.6774
MOL010395	PTGS1	6Y3C	4.5181
MOL000483	PTGS1	6Y3C	4.3181
MOL000748	PTGS1	6Y3C	2.4364
MOL000749	PTGS1	6Y3C	4.5138
MOL001308	PTGS1	6Y3C	4.9128
MOL001396	PTGS1	6Y3C	4.0048
MOL001739	PTGS1	6Y3C	5.1104
MOL000749	SLC6A2	AF-P23975-F1	7.4791
MOL000668	SLC6A2	AF-P23975-F1	5.0805
MOL000116	GABRA1	6HUG	4.1194
MOL010380	GABRA1	6HUG	4.1388
MOL000069	GABRA1	6HUG	2.2841
MOL000748	GABRA1	6HUG	3.0884
MOL000875	GABRA1	6HUG	2.4885
MOL003047	GABRA1	6HUG	2.4300
MOL000069	TNF	7KHD	5.2907
MOL000666	TNF	7KHD	2.1069

也相对稳定, Total score 普遍大于 5。

2.4 玉竹对 Glu 诱导 PC12 细胞损伤的保护作用

2.4.1 Glu 造模浓度考察结果 PC12 细胞来源于大鼠肾上腺髓质嗜铬细胞瘤, 其形态及结构类似于神经细胞^[23]。Glu 是一种重要的神经递质, 但其浓度过高可引起神经毒素, 从而引发神经元死亡, 进而诱导细胞凋亡^[24]。Glu 诱导 PC12 细胞损伤, 是一种理想的抑郁症造模方法。和空白对照组相比, Glu 损伤模型组细胞活力随浓度增大而降低, 由 CCK-8 检测结果计算得细胞存活率为 50% 的 Glu 作用浓度(IC₅₀)约为 10 mmol/L; PC12 细胞在 Glu 作用下, 18 h 以内未出现明显细胞损伤, 延长至 24 h 后 Glu 损伤作用明显, 持续至 30 h, 说明 24~30 h 为造模最佳时间, 由 CCK-8 计算得 IC₅₀ 的 Glu 造模时间为 24 h, 结果见图 8~图 9。

2.4.2 玉竹醇提取物给药浓度结果 结果显示玉竹醇提取物在 600 μg/mL 时的细胞存活率最高, 且随着浓度的继续升高细胞存活率降低, 因此后续研究中采

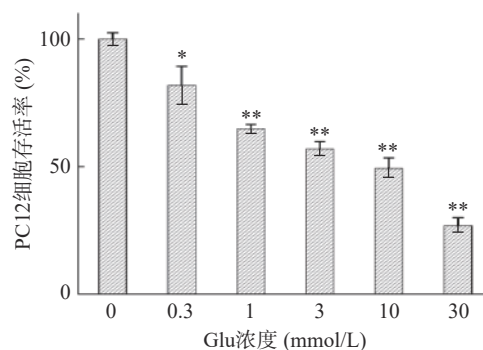


图 8 Glu 浓度对 PC12 细胞存活率的影响

Fig.8 Effects of concentration of Glu on survival rate of PC12 cells

注: 和空白对照组相比: * $P<0.05$, ** $P<0.01$ ($n=6$)。

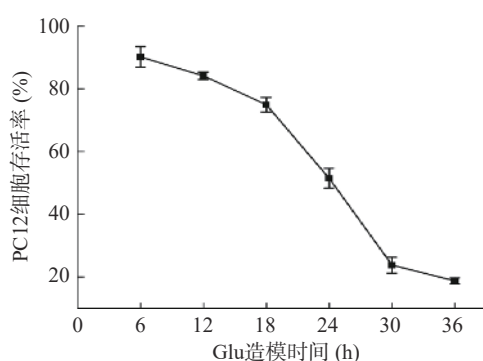


图 9 Glu 造模时间对 PC12 细胞存活率的影响

Fig.9 Effects of molding time of Glu on survival rate of PC12 cells

用 600 μg/mL 作为该玉竹醇提取物的中剂量组, 确定玉竹醇提取物低剂量组给药剂量为 300 μg/mL、中剂量组为 600 μg/mL、高剂量组为 1200 μg/mL, 结果见图 10。

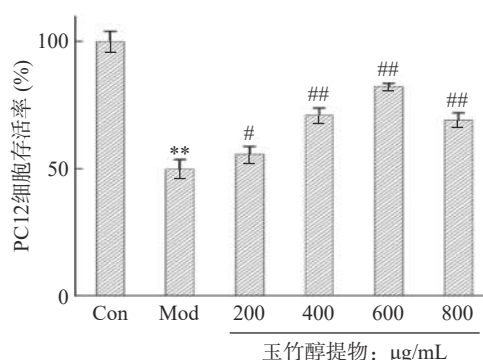


图 10 玉竹给药浓度对 PC12 细胞存活率的影响

Fig.10 Effects of crude drug concentration of *Polygonatum orodorum* on survival rate of PC12 cells

注: 和空白对照组相比: * $P<0.05$, ** $P<0.01$; 和模型对照组相比: # $P<0.05$, ## $P<0.01$ ($n=6$); 图 11 同。

2.4.3 玉竹醇提取物对 PC12 细胞存活率的影响 Glu 损伤模型对照组细胞较空白对照组存活率极显著降低($P<0.01$)。低、中、高剂量玉竹醇提取物组细胞存活率较之于模型对照组显著升高($P<0.05$), 其中, 尤以中剂量玉竹醇提取物的效果最为显著($P<0.01$), 结果见

图 11。空白对照组细胞生长状态良好,呈梭形,细胞间相互连接成网络,模型对照组细胞贴壁功能下降,明显圆缩,部分细胞开始脱落,细胞密度降低,各给药组对 Glu 造成的形态变化具有明显改善,其中 PO-M 组改善效果最佳。药物对 PC12 细胞形态的影响结果见图 12。

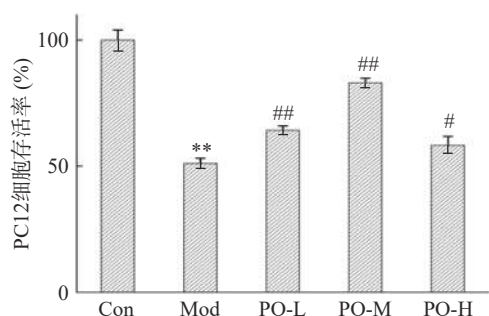


图 11 药物对 PC12 细胞存活率的影响

Fig.11 Effects of drugs on survival rate of PC12 cells

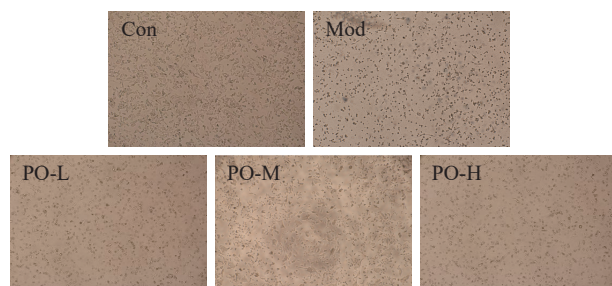


图 12 药物对 PC12 细胞形态的影响(10×)

Fig.12 Effects of drugs on the morphology of PC12 cells (10×)

3 结论

本研究通过构建玉竹与抑郁症的成分靶点网络图与 PPI 网络图,筛选得到 5 种主要靶点,对应 24 种具有抗抑郁靶点的玉竹活性成分。经筛选及对接验证,棕榈酸、月桂酸、(+)-雪松醇、葡萄糖醛酸、油酸、亚油酸等为玉竹治疗抑郁症的主要活性成分。为验证玉竹抗抑郁作用,采用 PC12 细胞进行体外药理实验。通过对玉竹醇提取物对 Glu 诱导 PC12 细胞损伤的恢复作用进行研究,结果发现,中剂量(600 $\mu\text{g/mL}$)玉竹醇提取物对 Glu 诱导 PC12 细胞损伤的恢复效果明显。本研究通过生物信息学联合网络药理学方法分析玉竹治疗抑郁症的潜在药物靶点和信号通路,发现棕榈酸、月桂酸、(+)-雪松醇等为玉竹治疗抑郁症的主要活性成分,PTGS2、PTGS1、SLC6A2、GABRA1、TNF 等为关键靶点,主要涉及化学致癌-受体激活(Chemical carcinogenesis-receptor activation)、小细胞肺癌(Small cell lung cancer)和脂肪细胞因子信号通路(Adipocytokine signaling pathway)等信号通路,炎症反应、氧化应激和前列腺素合成等与抑郁症的发生密切相关。

© The Author(s) 2025. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

参考文献

- [1] KANDOL A, ASHDOWN-FRANKS G, HENDRIKSE J, et al. Physical activity and depression: Towards understanding the antidepressant mechanisms of physical activity[J]. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2019, 107: 525–539.
- [2] CHOI K W, KIM Y K, JEON H J. Comorbid anxiety and depression: Clinical and conceptual consideration and transdiagnostic treatment[J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2020, 1191: 219–235.
- [3] FIGEE M, RIVA-POSSE P, CHOI K S, et al. Deep brain stimulation for depression[J]. *Neurotherapeutics*, 2022, 19(4): 1229–1245.
- [4] 赵文明. 维生素 D、炎症与抑郁症关联的神经机制[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2023. [ZHAO W M. Neuromechanisms associated with vitamin D, inflammation, and depression[D]. Hefei: Anhui Medical University, 2023.]
- [5] 孙安娜, 蔡伦. 中药治疗抑郁症作用机制研究进展[J]. 实用中医药杂志, 2023, 39(10): 2094–2096. [SUN A N, CAI L. Research progress on the mechanism of traditional Chinese medicine in treating depression[J]. *Journal of Practical Traditional Chinese Medicine*, 2023, 39(10): 2094–2096.]
- [6] 马中子. 青少年抑郁症综合治疗是关键[J]. 健康向导, 2023, 29(5): 65–66. [MA Z Z. Comprehensive treatment of adolescent depression is key[J]. *Health Guide*, 2023, 29(5): 65–66.]
- [7] 孙广哲, 李牟, 刘玲琦, 等. 青少年抑郁症中西医结合防治的研究进展[J]. 中国现代医生, 2023, 61(31): 135–137, 140. [SUN G Z, LI M, LIU L Q, et al. Research progress in the prevention and treatment of adolescent depression with traditional Chinese and Western medicine[J]. *China Modern Doctor*, 2023, 61(31): 135–137, 140.]
- [8] 刘学铭, 王思远, 黄建伟, 等. 药食同源中药材玉竹功能成分甾体皂苷的研究进展[J]. 食品与药品, 2023, 25(4): 369–375. [LIU X M, WANG S Y, HUANG J W, et al. Research progress on steroidal saponins, a functional component of the medicinal and edible Chinese medicinal herb Yuzhu[J]. *Food and Drug*, 2023, 25(4): 369–375.]
- [9] 李雪, 马存德, 张楚楚, 等. 经典名方中玉竹的本草考证[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(12): 13–25. [LI X, MA C D, ZHANG C C, et al. Research on the materia medica of jade bamboo in classic prescriptions[J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2023, 29(12): 13–25.]
- [10] IBRAHIM B, MCMAHON D P, HUFISKY F, et al. A new era of virus bioinformatics[J]. *Virus Research*, 2018, 251: 86–90.
- [11] UESAKA K, OKA H, KATO R, et al. Bioinformatics in bio-science and bioengineering: Recent advances, applications, and perspectives[J]. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 2022, 134(5): 363–373.
- [12] SHARMA R, KAUR G, BANSAL P, et al. Bioinformatics paradigms in drug discovery and drug development[J]. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2023, 23(7): 579–588.
- [13] 李婷婷, 管亚, 弘子珊, 等. 基于网络药理学及分子对接技术探讨辣木叶抗肥胖的作用机制[J]. 食品工业科技, 2023, 44(15): 34–45. [LI T T, GUAN Y, HONG Z S, et al. Exploring the mechanism of *Moringa* leaves in anti obesity based on network pharmacology and molecular docking technology[J]. *Science and Technology of Food Industry*, 2023, 44(15): 34–45.]
- [14] 赵志恒, 毕经会, 叶诗洁, 等. 基于网络药理学和分子对接探究黄芪-女贞子治疗免疫缺陷病的作用机制[J]. 食品工业科技, 2022, 43(3): 374–383. [ZHAO Z H, BI J H, YE S J, et al. Explor-

- ing the mechanism of *Astragalus membranaceus* and *Ligustrum lucidum* in treating immunodeficiency disease based on network pharmacology and molecular docking[J]. *Science and Technology of Food Industry*, 2022, 43(3): 374–383.]
- [15] LI X, LIU Z, LIAO J, et al. Network pharmacology approaches for research of traditional Chinese medicines[J]. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 2023, 21(5): 323–332.
- [16] CHANG Z, WANG Y C, TIAN D, et al. Medication rules in herbal medicine for mild cognitive impairment: A network pharmacology and data mining study[J]. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2022, 2022: 2478940.
- [17] SONG Z, LUO G, HAN C, et al. Potential targets and action mechanism of gastrodin in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: Bioinformatics and network pharmacology analysis [J]. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2022, 2022: 3607053.
- [18] WANG Z, MENG Z, CHEN C. Screening of potential biomarkers in peripheral blood of patients with depression based on weighted gene co-expression network analysis and machine learning algorithms[J]. *Frontiers In Psychiatry*, 2022, 13: 1009911.
- [19] LI Z C, AN F. ERBB2-PTGS2 axis promotes intervertebral disc degeneration by regulating senescence of nucleus pulposus cells[J]. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2023, 24(1): 504.
- [20] HERNANDEZ M B H, BOTE V, SERRA-LOVICH A, et al. CES1 and SLC6A2 genetic variants as predictors of response to methylphenidate in autism sapectrum disorders[J]. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 2022, 15: 951–957.
- [21] RIAZ M, ABBASI M H, SHEIKH N, et al. GABRA1 and GABRA6 gene mutations in idiopathic generalized epilepsy patients[J]. *Seizure*, 2021, 93: 88–94.
- [22] VARFOLOMEEV E, VUCIC D. Intracellular regulation of TNF activity in health and disease[J]. *Cytokine*, 2018, 101: 26–32.
- [23] 刘梦雅, 张颖, 江勇, 等. 针刺穴位联合硬膜外分娩镇痛对产后抑郁症的影响[J]. *蚌埠医学院学报*, 2022, 47(5): 603–607. [LIU M Y, ZHANG Y, JIANG Y, et al. The effect of acupuncture combined with epidural labor analgesia on postpartum depression [J]. *Journal of Bengbu Medical College*, 2022, 47(5): 603–607.]
- [24] 薛兰, 巩鹏, 王喆, 等. 谷氨酸在抑郁症发病和治疗中的神经生物学机制[J]. *国际精神病学杂志*, 2023, 50(4): 600–604. [XUE L, GONG P, WANG Z, et al. The neurobiological mechanisms of glutamate in the pathogenesis and treatment of depression[J]. *International Journal of Psychiatry*, 2023, 50(4): 600–604.]