

## 基于网络药理学和分子对接研究淫羊藿治疗抑郁症的 抗炎作用机制

苏晓乾<sup>1</sup>, 夏长波<sup>2</sup>, 严福林<sup>3</sup>, 李元杰<sup>2</sup>, 雍婧姣<sup>2</sup>, 高晓娟<sup>2</sup>, 陶伟伟<sup>4</sup>, 王汉卿<sup>2</sup>, 赵建军<sup>1,2,5</sup>  
(1.宁夏医科大学总医院, 银川 750004; 2.宁夏医科大学药学院, 银川 750004; 3.贵州中医药大学,  
贵阳 550025; 4.南京中医药大学基础医学院中医脑病学重点实验室, 南京 210023;  
5.宁夏医科大学宁夏回药现代化工程技术研究中心, 银川 750004)

**[摘要]** **目的:**采用网络药理学方法预测淫羊藿治疗抑郁症的抗炎靶点及相关信号通路,探讨其抗抑郁作用的潜在机制。**方法:**通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)数据库搜集和筛选淫羊藿的活性成分;利用PharmMapper服务器,TCMSP数据库对蛋白靶点进行预测和筛选;利用OMIM数据库,CTD数据库和GeneCards数据库筛选抑郁症的相关靶点以及抗炎靶点;通过DAVID数据库对关键抗炎靶点进行基因本体(GO)功能富集和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析;利用Cytoscape 3.6.0软件构建淫羊藿“活性成分-作用靶点-信号通路”网络图,并对网络拓扑结构分析;采用GOLD分子对接软件对活性成分与关键抗炎靶点进行结果验证。**结果:**筛选得到淫羊藿与抑郁症相关的12个活性成分,30个作用靶点,5个关键抗炎靶点;GO功能富集得到生物过程65个,细胞组成4个,分子功能1个,KEGG通路富集分析得到41条,其中与炎症相关的信号通路9个;分子对接验证淫羊藿苷与关键抗炎靶点能够形成最佳复合体。**结论:**揭示了淫羊藿通过抗炎靶点及其相关信号通路网络作用于抑郁症的分子机制,为进一步研究淫羊藿抗抑郁作用提供了基础。

**[关键词]** 网络药理学; 淫羊藿; 抑郁症; 抗炎作用; 分子对接

**[中图分类号]** R285;R289;R22;R2-031 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)17-0162-08

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20201814

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200622.1708.006.html>

**[网络出版日期]** 2020-6-23 10:00

### Anti-inflammatory Mechanism of Epimedii Folium in Treatment of Depression Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

SU Xiao-qian<sup>1</sup>, XIA Chang-bo<sup>2</sup>, YAN Fu-lin<sup>3</sup>, LI Yuan-jie<sup>2</sup>, YONG Jing-jiao<sup>2</sup>, GAO Xiao-juan<sup>2</sup>,  
TAO Wei-wei<sup>4</sup>, WANG Han-qing<sup>2</sup>, ZHAO Jian-jun<sup>1,2,5</sup>

(1. General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China; 2. College of Pharmacy,  
Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China; 3. Guizhou University of Traditional Chinese  
Medicine, Guiyang 550025, China; 4. Key Laboratory for Encephalopathy of Chinese Medicine, School  
of Basic Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China;  
5. Ningxia Research Center of Modern Hui Medicine Engineering and Technology, Ningxia Medical  
University, Yinchuan 750004, China)

**[Abstract]** **Objective:** To predict the anti-inflammatory targets and relevant signaling pathways of Epimedii Folium in the treatment of depression by network pharmacology, in order to explore the potential

**[收稿日期]** 20200426(013)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81360624);宁夏重点研发计划(东西部合作)项目(2017BY079);中央本级重大增减支项目(2060302);宁夏青年科技人才托举工程项目(TJGC2018016)

**[第一作者]** 苏晓乾,副主任药师,从事中药学方面的基础研究与健康管理工, E-mail:401249995@qq.com

**[通信作者]** \* 赵建军,教授,硕士生导师,从事中药资源开发与利用研究工作, E-mail:1076117340@qq.com

mechanism of its anti-depression effect. **Method:** The active constituents of *Epimedii Folium* were collected and screened out through the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) database. PharmMapper server and TCMSP database were used to predict and screen out protein targets. OMIM database, CTD database and GeneCards database were used to screen out relevant targets and anti-inflammatory targets of depression. Enrichment analysis of the gene ontology (GO) function and Kyoto Encyclopedia of genes and genomes (KEGG) signaling pathway for the key anti-inflammatory targets of *Epimedii Folium* were carried out by DAVID database. Cytoscape 3.6.0 was used to construct the network diagram of "active component-action target-signal pathway" of *Epimedii Folium* and analyze the topological structure of the network. GOLD molecular docking software was used to verify the results of active components and key anti-inflammatory targets. **Result:** A total of 12 active components, 30 targets and 5 key anti-inflammatory targets of *Epimedii Folium* were screened out, 65 biological processes, 4 cell components and 1 molecular function were enriched with GO function, and 41 KEGG pathways were enriched and analyzed, including 9 inflammation-related signaling pathways. Molecular docking verified that icariin and key anti-inflammatory targets could form the optimal binding structure. **Conclusion:** The study preliminarily reveals the molecular mechanism of *Epimedii Folium* on depression through its anti-inflammatory target and its relevant signaling pathway network, so as to provide a basis for further study on the antidepressant effect of *Epimedii Folium*.

**[Key works]** network pharmacology; *Epimedii Folium*; depression; anti-inflammatory; molecular docking

抑郁症是一种常见的慢性精神性疾病,具有患病率高、致残率高、复发率高等特点<sup>[1-2]</sup>。世界卫生组织(WHO)关于抑郁症的报告中指出<sup>[3-4]</sup>,到2030年抑郁症的疾病负担将居于首位,目前全世界范围内抑郁症患者已超过3.5亿人,我国抑郁症的发病率也高达4.2%<sup>[5]</sup>。目前该病发病机制尚未明确,但普遍认为与神经元损伤、单胺类神经递质分泌以及下丘脑-垂体-肾上腺素皮质轴紊乱等机制有关。因此,学者们提出了相关学说或假说,如单胺类假说<sup>[6]</sup>、神经营养因子假说<sup>[7]</sup>、细胞因子假说等<sup>[8]</sup>。近年来细胞因子假说备受重视,大量的数据也表明,其炎症因子可能参与抑郁症的形成与发展。

淫羊藿来源于小檗科植物淫羊藿 *Epimedium brevicomu*, 箭叶淫羊藿 *E. sagittatum*, 柔毛淫羊藿 *E. pubescens* 或朝鲜淫羊藿 *E. koreanum* 的干燥叶<sup>[9]</sup>。始载于《神农本草经》,列为中品,归肝、肾经,具有补肾阳、强筋骨、祛风湿的功效。近年来淫羊藿对神经系统的作用逐渐受到重视,研究表明其具有抗炎、抗氧化应激、抗抑郁、调节单胺递质及神经免疫内分泌、镇静安神、改善脑供血、脑保护等作用<sup>[10]</sup>。已有数据表明淫羊藿提取物,淫羊藿苷,以及淫羊藿总黄酮类等成分能够明显改善抑郁症状<sup>[11-12]</sup>。

网络药理学<sup>[13]</sup>是基于受体理论和生物网络技术,通过分析药物与靶点和疾病之间多成分、多靶

点、多途径的协同作用关系,继而达到阐述药物作用及其作用机制的目的,由于其与中医的系统性、整体性治疗理念相适应,打破了传统药物研究集中于单成分,单靶点,单疾病的桎梏,因而被广泛应用于中药药效及其作用机制研究。此外,在探究药物与疾病之间的关系时,也常见通过已知疗效的药物反向预测疾病发病机制的相关报道<sup>[14]</sup>。因此,基于大量数据表明淫羊藿具有抗抑郁作用,并且可能通过炎症因子参与抑郁症的形成过程,笔者拟采用网络药理学方法预测淫羊藿治疗抑郁症的抗炎作用靶点,为深入研究淫羊藿的抗抑郁作用提供基础。

## 1 材料与方法

**1.1 淫羊藿化学成分及靶点的筛选** 通过中药系统药理学数据库(TCMSP, <http://lsp.nwu.edu.cn/>, Version 2.3)检索出淫羊藿的所有化学成分。根据TCMSP数据库中药物动力学(ADME)参数,依照化学成分的口服利用率(OB)≥30%和类药性(DL)≥0.18,筛选淫羊藿的活性成分<sup>[15]</sup>。通过PharmMapper (<http://www.lilab-ecust.cn/pharmmapper/>)数据库和TCMSP数据库靶点预测模型对活性成分的靶点进行预测。

**1.2 抑郁症和抗炎相关靶点的搜集** 通过OMIM数据库 (<https://www.omim.org/>), CTD数据库 (<http://ctdbase.org/>)和GeneCards数据库 (<https://>

www.genecards.org/)搜集抑郁症、抗炎相关的靶点。将上述3个数据库的靶点上传UniProt数据库(<http://www.uniprot.org/>),并限定物种为“Human”,得到对应的基因信息并对靶点校正。然后将化合物对应靶点,抑郁症疾病靶点取交集即得到作用靶点,再与抗炎靶点取交集即得淫羊藿治疗抑郁症的共有抗炎靶点。

**1.3 共有抗炎靶点分析** 将得到的共有抗炎靶点导入STRING 11.0数据库([www.string-db.org](http://www.string-db.org)),得到共有抗炎靶点蛋白-蛋白相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络图。根据文献[16],为了提高蛋白相互作用的可信度,选择combined score>0.7,保存节点(node1, node2)和结合率评分(combined score)信息,保存数据信息,然后导入Cytoscape version 3.6.0软件构建共有抗炎靶点蛋白相互作用网络并进行网络分析,最终得到淫羊藿治疗抑郁症的关键抗炎靶点。

**1.4 GO功能富集和KEGG通路分析** 生物学信息注释数据库(DAVID, <http://david.nifcrf.gov/>)为大规模的基因或者蛋白富集工具,能够找出最显著富集的生物学注释<sup>[17]</sup>。将共有抗炎靶点导入DAVID数据库,然后进行gene ontology(GO)功能富集和KEGG通路富集分析(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes)。背景数据库和Gene List限定物种为“homo sapiens”,设定阈值 $P<0.05$ ,即得到功能富集分析中生物过程、分子功能、细胞组成以及信号通路富集分析结果。

**1.5 构建网络图** 将淫羊藿活性成分、作用靶点、信号通路导入Cytoscape 3.6.0软件中,构建活性成分-作用靶点-信号通路网络图<sup>[18]</sup>。通过Network Analyzer插件进行分析,节点的度值(degree)表示各节点之间的连线数量,度值越大,表示该节点与其他节点链接数量越多,越可能是关键节点。

**1.6 分子对接** 采用GOLD 5.3.0分子对接软件验证淫羊藿活性成分与关键抗炎靶点相互作用。GOLD是Sheffield大学,GlaxoSmithKline公司及CCDC协会共同合作,针对生物大分子与小分子结合模式开发的一种柔性分子对接软件,一些研究表明该软件具有较高的准确性和可靠性,常被用于评价药物活性成分与药物靶点结合的能力<sup>[19]</sup>。使用软件自带的Gold score作为分子对接后的打分函数,可得到分子相互作用的拟合度(Fitness)数值,而Fitness函数是对受体和配体间相互作用强弱进行打分。拟合度值越大则分子间相互作用越强,形成

的包合物能量越低,越稳定;反之,则形成的包合物能量越高,越不稳定。

## 2 结果

**2.1 化学成分和靶点的搜集** 本研究以 $OB\geq 30\%$ 和 $DL\geq 0.18$ 为筛选阈值,筛选出23个活性成分。通过TCMSP以及PharmMapper数据库共查找淫羊藿的化学成分对应靶点425个,如,白细胞介素(IL)- $1\beta$ ,肿瘤坏死因子(TNF),丝裂原蛋白激酶1(MAPK1)等,见表1。

**2.2 淫羊藿治疗抑郁症的作用靶点** 通过OMIM数据库, GeneCard数据库和CTD数据库筛选与抑郁症相关的靶点共有784个,为提高靶点的准确度,将3种数据库中的每两个数据库取交集,即确定为抑郁症相关靶点,共得到109个抑郁症靶点。而化学成分对应靶点与抑郁症靶点交集共30个靶点。见表2,图1。

**2.3 共有抗炎靶点的筛选与分析** 通过OMIM数据库, GeneCard数据库, CTD数据库3个数据库中搜集240个抗炎靶点。抗炎靶点与淫羊藿作用靶点蛋白相互映射,筛选出共有抗炎靶点共9个,分别为TNF, IL-10, MAPK1, IL- $1\beta$ , IL-2, 干扰素 $\gamma$ (IFNG- $\gamma$ ), IL-6, 淀粉样 $\beta$ 4蛋白(APP), 基质金属蛋白酶9(MMP9)。将共有靶点导入STRING数据库中,然后得出蛋白质间相互作用关系。通过Cytoscape软件进行可视化处理,网络图中节点表示抗炎靶点蛋白分子,边表示各靶点间的相互关系,共包含9个节点,29个边。图中节点大小和颜色表示抗炎靶点degree的值,节点越大,颜色由浅黄到橙色,表示抗炎靶点度值也就越大,反之表示越小,见图2。TNF, IL-6, IL-10, MAPK1, IL- $1\beta$ 的degree值排名越靠前,说明其越有可能是作用抑郁症的关键抗炎靶点。

**2.4 GO功能富集与KEGG通路富集分析** 将共有抗炎靶点导入DAVID数据库进行功能分析与通路富集分析,进行GO功能富集分析,共获得生物过程(BP)94个,主要涉及多细胞生物过程的调节(regulation of multicellular organismal process),免疫系统发育(immune system development),免疫效应过程(immune response)等;细胞组成(CC)4个,涉及细胞表面(cell surface),胞外区部分(extracellular region part),细胞外空间(extracellular space),细胞表面(cell surface);分子功能(MF)1个,蛋白质结合(protein binding)。将排名前10的生物过程、细胞组成和分子功能绘制成柱状图,见图3。

表 1 淫羊藿中主要成分信息

Table 1 Chemical information main compounds in Epimedii Folium

TCMSP 编号	化合物名称	OB/%	DL
MOL001792	liquiritigenin	32.76	0.18
MOL003044	chryseriol	35.85	0.27
MOL003542	8-isopentenyl-kaempferol	38.04	0.39
MOL000422	kaempferol	41.88	0.24
MOL004373	anhydroicaritin	45.41	0.44
MOL004380	C-homoerythrinan, 1, 6-didehydro-3, 15, 16-trimethoxy-, (3.beta.)-	39.14	0.49
MOL004382	yinyanghuo A	56.96	0.77
MOL004391	8-(3-methylbut-2-enyl)-2-phenyl-chromone	48.54	0.25
MOL004396	1, 2-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)propan-1, 3-diol	52.31	0.22
MOL000006	luteolin	36.16	0.25
MOL000622	magnograndiolide	63.71	0.19
MOL000098	quercetin	46.43	0.28
MOL001510	24-epicampesterol	37.58	0.71
MOL001645	linoleyl acetate	42.10	0.20
MOL001771	poriferast-5-en-3beta-ol	36.91	0.75
MOL000359	sitosterol	36.91	0.75
MOL004367	olivil	62.23	0.41
MOL004384	yinyanghuo C	45.67	0.50
MOL004386	yinyanghuo E	51.63	0.55
MOL004425	icariin	41.58	0.61
MOL004427	icariside A7	31.91	0.86
MOL004394	anhydroicaritin-3-O-alpha-L-rhamnoside	41.58	0.61
MOL004388	6-hydroxy-11, 12-dimethoxy-2, 2-dimethyl-1, 8-dioxo-2, 3, 4, 8-tetrahydro-1H-isochromeno[3, 4-h]isoquinolin-2-ium	60.64	0.66

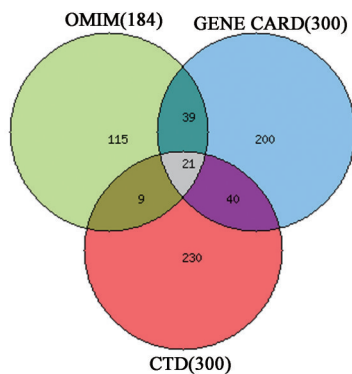


图 1 抑郁症相关靶点韦恩

Fig. 1 Venn diagram of active targets of depression

根据阈值  $P < 0.05$  共涉及通路 41 条, 其中与炎症相关的通路共 9 条, T 细胞受体信号通路 (T cell receptor signaling pathway), 肿瘤坏死因子信号通路 (TNF signaling pathway), NOD 样受体通路 (NOD-like receptor signaling pathway), Toll 样受体信号通路 (Toll-like receptor signaling pathway), JAK/Stat 信号通路 (Jak-STAT signaling pathway), TGF- $\beta$  信号

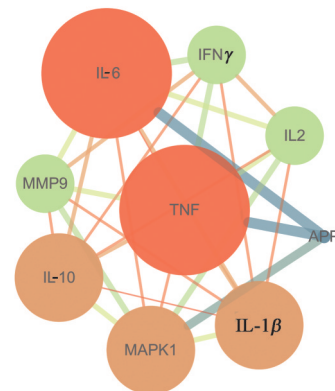


图 2 关键抗炎靶点蛋白相互作用网络

Fig. 2 Protein-protein interaction network of key anti-inflammatory targets

通路 (TGF-beta signaling pathway), HIF-1 信号通路 (HIF-1 signaling pathway), FoxO 信号通路 (FoxO signaling pathway) MAPK 信号通路 (MAPK signaling pathway)。依据 DAVID 数据库富集分析结果, 将  $P$  值由小到大的排列, 选取前 20 位的信号通路, 通过  $P$  值和基因数量来衡量 KEGG 富集程度。

表 2 淫羊藿活性成分治疗抑郁症的作用靶点

Table 2 Targets of *Epimedii Folium* for treatment of depression

Uniprot 编号	靶点	基因
P03372	estrogen receptor	ESR1
P27338	amine oxidase [flavin-containing] B	MAOB
P31645	sodium-dependent serotonin transporter	SLC6A4
P49841	glycogen synthase kinase-3 beta	GSK3B
P08172	muscarinic acetylcholine receptor M2	CHRM2
P31749	RAC-alpha serine/threonine-protein kinase	AKT1
P01375	tumor necrosis factor	TNF
P42574	Caspase-3	CASP3
P08684	cytochrome P450 3A4	CYP3A4
P08908	5-hydroxytryptamine 1A receptor	HTR1A
P28222	5-hydroxytryptamine 1B receptor	HTR1B
P28223	5-hydroxytryptamine 2A receptor	HTR2A
P28335	5-hydroxytryptamine 2C receptor	HTR2C
P46098	5-hydroxytryptamine receptor 3A	HTR3A
P21728	dopamine D1 receptor	DRD1
P35372	mu-type opioid receptor	OPRM1
P14416	D(2) dopamine receptor	DRD2
Q01959	sodium-dependent dopamine transporter	SLC6A3
P14780	matrix metalloproteinase-9	MMP9
P28482	mitogen-activated protein kinase 1	MAPK1
P22301	interleukin-10	IL-10
P05231	interleukin-6	IL-6
P04637	cellular tumor antigen p53	TP53
P05067	amyloid beta A4 protein	APP
P60568	interleukin-2	IL-2
P01579	interferon gamma	IFNG
P42262	glutamate receptor 2	GRIA2
P00441	superoxide dismutase [Cu-Zn]	SOD1
P17252	protein kinase C alpha type	PRKCA
P17302	gap junction alpha-1 protein	GJA1
P01584	interleukin-1 beta	IL-1B
P60484	phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate 3-phosphatase and dual-specificity protein phosphatase PTEN	PTEN

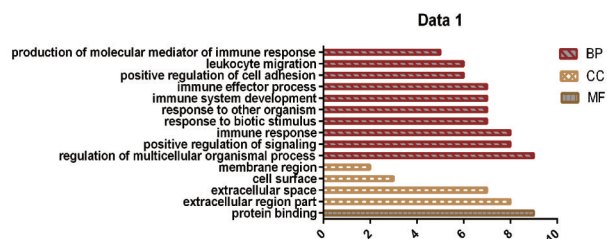


图 3 关键抗炎靶点 GO 富集分析柱状

Fig. 3 GO enrichment analysis histogram of key anti-inflammatory targets

采用 R 语言将富集的前 20 个通路构建为气泡图, 直观表示通路 P 值大小及所含的基因数量。见图 4。

**2.5 构建网络图** 将上述所得活性成分、作用靶点以及信号通路同导入 Cytoscape 软件进行可视化处理构建活性成分-作用靶点-信号通路网络图。该网络图中共 83 个节点, 224 条边, 其中 30 个菱形节点为作用靶点(橙色为淫羊藿治疗抑郁症的抗炎靶点, 绿色为非抗炎靶点), 12 个六边形节点代表活性成分, 41 个圆形节点表示共有抗炎靶点信号通路。

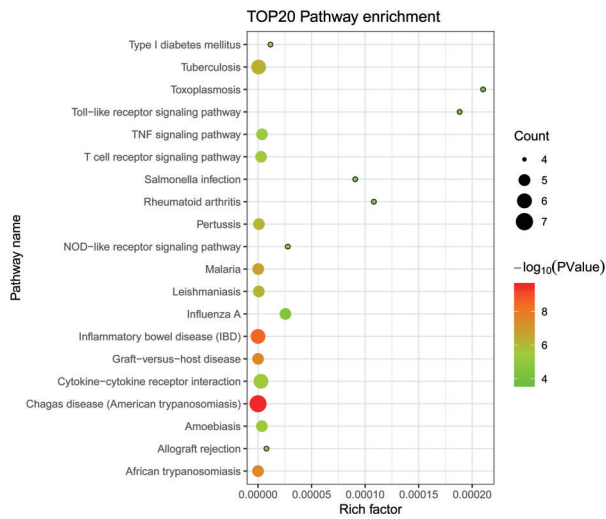


图 4 关键抗炎靶点的 KEGG 富集通路分析  
Fig. 4 KEGG enrichment pathway analysis of key anti-inflammatory targets

淫羊藿的作用靶点蛋白有 IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-10, TNF, MAPK1 等。网络图中节点以不同形状和颜色代表淫羊藿的活性成分,作用靶点和信号通路,两节点之间的连线表示活性成分和作用靶点之间的相互作用。从图中可知,一个活性成分不只是对应一个作用靶点,一个作用靶点也可对应一个或多个活性成分,网络图充分体现了淫羊藿多成分、多靶点的相互作用的特征。见图 5。

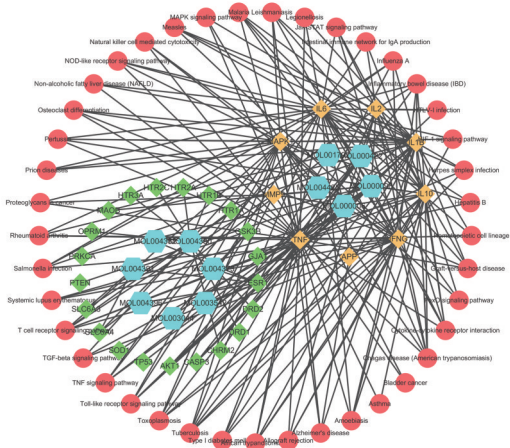


图 5 成分-靶点-通路网络  
Fig. 5 Ingredients-targets-pathways network.

2.6 分子对接 选择共有抗炎靶点蛋白-蛋白相互作用(PPI)网络图中关键靶点进行分子对接验证。通过 PDB 数据库下载靶蛋白数据文件 [TNF(PDB ID 2AZ5); IL-10(PDB ID 2TLK); MAPK1(PDB ID 3W8Q); IL-1 $\beta$ (PDB ID 4DEP); IL-6(PDB ID 1ALU)]。

采用 GOLD 软件将淫羊藿 12 个活性成分与 5 个关键抗炎靶点蛋白进行分子对接分析,使用 R 语言将对接结果以热力图的形式直观反映。淫羊藿苷与关键抗炎靶点结合评分最高,其中 MAPK1 颜色最深,表示拟合度值最大,包合物越稳定,见图 6。关键抗炎靶点与淫羊藿苷的最佳复合结构见图 7。

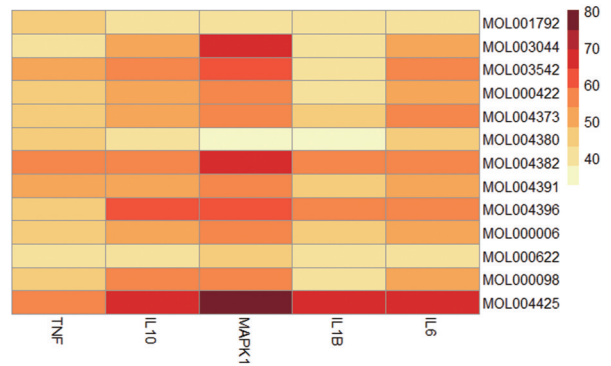


图 6 抗炎靶点对接评分热力图  
Fig. 6 Thermal map of score of docking of anti-inflammatory target

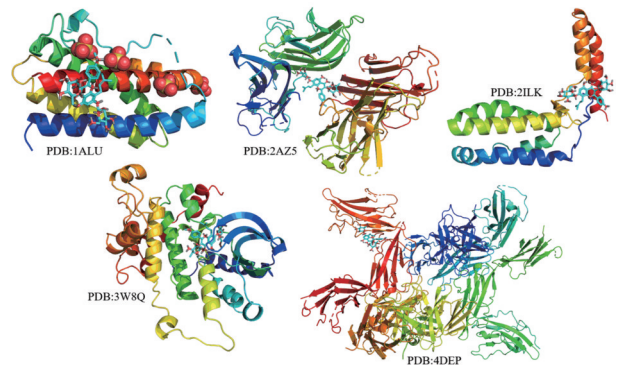


图 7 关键抗炎靶点与淫羊藿苷最佳嵌合结构  
Fig. 7 Best composite structure of key anti-inflammatory target and icariin

### 3 讨论

目前抑郁症治疗的一线临床药物大多基于单胺类假说,而由于其易产生药物依赖性,不良反应较大,易复发,疗效迟缓等缺点<sup>[20]</sup>,因此,国内外学者纷纷将目光转向传统中药的开发利用,力求研发安全有效的抗抑郁药物。钟海波等<sup>[12]</sup>采用行为绝望模型悬尾试验和强迫游泳实验,以及利血平拮抗模型,研究淫羊藿提取物对小鼠抑郁行为的影响,实验表明淫羊藿可显著缩短小鼠悬尾和游泳的不动时间,且对利血平所致小鼠体温的下降无明显改善作用。有研究表明,淫羊藿黄酮类成分能够改善 LPS 诱导小胶质细胞免疫炎症反应,以及能用于防治中枢神经炎症和应激相关抑郁症<sup>[21]</sup>。研究认为

炎症因子通过刺激机体引发炎症,而导致抑郁症的形成<sup>[22]</sup>。因此,本文从抗炎的角度分析淫羊藿治疗抑郁症的作用机制。

本研究以TCMSP数据库中OB,DL为参数,共筛选了23个活性成分,以及相应的蛋白靶点428个,这些蛋白靶点与抑郁症疾病相关靶点相互映射,最终确定了12个活性成分及30个靶点。通过抗炎靶点蛋白-蛋白相互作用(PPI)结果可知,TNF,IL-6,IL-2,MAPK1,IL-1 $\beta$ 可能是淫羊藿治疗抑郁症的关键抗炎靶点。然后从关键靶点蛋白分子对接结果可知,与淫羊藿苷的对接评分最高。研究表明<sup>[23]</sup>,淫羊藿苷具有抗抑郁作用,并且与本文结果相吻合,进一步验证了淫羊藿苷的抗抑郁作用及其机制。KEGG通路富集结果分析,TNF信号通路,NOD样受体通路,Toll样受体信号通路等通路直接或者间接参与抑郁症的形成。

TNF<sup>[24]</sup>按其结构可分为TNF- $\alpha$ 和TNF- $\beta$ ,能够使肿瘤坏死的因子是TNF- $\alpha$ ,又称为恶病质因子(cachectin),而由活化的T细胞和NK细胞产生的淋巴毒素称为TNF- $\beta$ 。TNF- $\alpha$ 研究较多<sup>[25]</sup>,除了能直接抑制肿瘤细胞的增殖以及导致细胞坏死作用外,还能促进IL-6,IL-2,IL-1的产生和分泌,诱发炎症反应。有研究表明<sup>[26]</sup>,采用经典的慢性应激抑郁造模方法,然后给予肿瘤坏死因子抑制剂,能够明显改善抑郁模型小鼠的抑郁样行为。

IL-6<sup>[27]</sup>也被认为具有神经保护和神经营养作用。郭青山等<sup>[28]</sup>,通过测量抑郁症患者临床治疗前后血清中白介素-6及脑源性神经营养因子的含量,并用汉密尔顿抑郁量表评价患者抑郁得分,结果可知IL-6水平越低,脑源性神经营养因子越高,抑郁症患者的评分越低。蛋白相互作用图可知,IL-6抗炎靶点与其他炎症靶点TNF,IL-10,MAPK1,IL-1 $\beta$ 之间存在直接联系,并参与了多数的炎症通路,也进一步说明淫羊藿活性成分与IL-6以及相关炎症通路构建成作用网络,发挥其抗炎作用。

IL-10<sup>[29]</sup>参与肿瘤细胞、炎症细胞、免疫细胞等多种细胞的生物调节,属于抗炎因子。通过抑制细胞激活和调节炎症细胞因子的产生来抵抗免疫应答,但与IL-6,TNF等促炎性因子有所不同<sup>[30]</sup>。用慢性应激模型探究百合地黄汤对抑郁模型小鼠血清中IL-10及海马神经递质多巴胺的影响<sup>[31]</sup>,结果显示给药后的小鼠血清中抗炎因子10和海马神经递质多巴胺含量显著增加。通路富集结果中,IL-10并未参与TNF信号通路,NOD样受体信号通路,

Toll样信号通路,富集于T细胞受体信号通路,参与细胞增殖和细胞因子的产生。

IL-1 $\beta$ <sup>[32]</sup>为趋化因子家族的一种细胞因子,在传递信息、激活与调节免疫细胞、炎症反应及介导T淋巴细胞和B淋巴细胞活化、增殖、分化中发挥着重要作用。促炎细胞因子IL-1 $\beta$ 是已知的一种在免疫反应中增强下丘脑-垂体-肾上腺轴活动的细胞因子<sup>[33]</sup>。有研究表明<sup>[32]</sup>,脑内炎性IL-1 $\beta$ 对抑郁症发病发挥着关键作用,其通过调控脑内IL-1 $\beta$ 水平和其信号通路可以对抑郁症提供更有效的防治。在蛋白相互作用结果中可知IL-1 $\beta$ 与其他抗炎靶点也有着直接或间接相互作用,且通过参与相关信号通路发挥对抗疾病炎症的作用。

MAPK1<sup>[34]</sup>主要参与细胞增殖、分化、生长和凋亡的调控。MAPK信号通路的激活可以影响多种转录因子的活性,进而可以调节TNF,IL-1,IL-6等细胞因子基因表达<sup>[35]</sup>。在KEGG富集通路中,MAPK1直接或间接参与了TNF信号通路,NOD样受体信号通路,MAPK信号通路等多条信号通路,形成具有复杂相互作用关系的“淫羊藿活性成分-抗炎靶点-信号通路-抑郁疾病”网络。采用GOLD分子对接软件进行对接验证,可知淫羊藿中部分活性成分与MAPK1对接评分较高,其中淫羊藿苷处于较高水平,说明MAPK1能与淫羊藿苷能够形成稳定结合,验证了淫羊藿通过作用于MAPK1对抑郁症起到治疗作用。

本研究通过网络药理学的方法预测淫羊藿治疗抑郁症的炎症因子,结果表明,TNF,IL-6,IL-10,IL-1 $\beta$ ,MAPK1是淫羊藿治疗抑郁症的关键炎症靶点。采用分子对接方法对关键炎症靶点进行验证,淫羊藿苷与关键抗炎靶点能够最佳结合;通过GO功能富集和KEGG通路富集分析,明确关键炎症靶点间相互作用,并直接或者间接的通过信号通路参与抑郁症的形成。本研究阐述了淫羊藿治疗抑郁症的抗炎作用机制,但结果仍有待进一步研究。

#### [参考文献]

- [1] SCHULZ P E, ARORA G. Depression. Continuum (Minneapolis, Minn)[J]. Behav Neurol Neuropsych, 2015, 21: 756-771.
- [2] 王欢欢,吴宏伟,李欣,等.基于网络药理学分析厚朴抗抑郁的物质基础及其作用机制[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(10):162-169.
- [3] 肖东.苦豆根中抗抑郁物质基础与分子机制研究[D].银川:宁夏医科大学,2019.

- [4] KOOPMAN M, EL AIDY S. Depressed gut? The microbiota-diet-inflammation triad in depression [J]. *Curr Opin Psychiatry*, 2017, 30(5): 369-377.
- [5] 苏文君, 曹志永, 蒋春雷. 抑郁症的炎症机制及诊疗新策略[J]. *生理学报*, 2017, 69(5): 715-722.
- [6] YOHN C N, GERGUES M M, SAMUELS B A. The role of 5-HT receptors in depression [J]. *Mol Brain*, 2017, 10(1): 28.
- [7] 王娜, 黄芹, 鲍天昊, 等. 神经营养因子假说与抑郁症发病机制的研究进展[J]. *四川精神卫生*, 2019, 32(1): 81-85.
- [8] ZHOU X Y, ZHANG F, HU X T, et al. Depression can be prevented by astaxanthin through inhibition of hippocampal inflammation in diabetic mice [J]. *Brain Res*, 2017, 1657: 262-268.
- [9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.
- [10] 黄世敬, 陈宇霞, 张颖. 淫羊藿抗抑郁应用及机理研究概况[J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33(4): 777-779.
- [11] 张笑笑, 林天炜, 张君利, 等. 淫羊藿苷对产前应激子代大鼠抗抑郁作用研究[J]. *中国药理学通报*, 2017, 33(7): 987-991.
- [12] 钟海波, 潘颖, 孔令东. 淫羊藿提取物抗抑郁作用研究[J]. *中草药*, 2005(10): 70-74.
- [13] 解静, 高杉, 李琳, 等. 网络药理学在中药领域中的研究进展与应用策略[J]. *中草药*, 2019, 50(10): 2257-2265.
- [14] 齐心畅. 基于网络药理学的复方中药止颤粉治疗帕金森病作用机制研究[D]. 长春: 吉林大学, 2018.
- [15] 欧阳效强, 饶炼, 雷敏, 等. 基于网络药理学探讨加味二至丸治疗动脉粥样硬化的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(3): 175-182.
- [16] 杨阳. 利用网络药理学方法探讨连夏宁心方治疗冠心病痰热证药理学机制的临床与基础研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [17] 李冰涛, 翟兴英, 李佳, 等. 基于网络药理学葛根解热作用机制研究[J]. *药学报*, 2019, 54(8): 1409-1416.
- [18] 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.
- [19] PENG J, LI Y, ZHOU Y, et al. Pharmacophore modeling, molecular docking and molecular dynamics studies on natural products database to discover novel skeleton as non-purine xanthine oxidase inhibitors [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2018, 38(3): 246-255.
- [20] 朱建峰, 金卫东. 抗抑郁药物的不良反应[J]. *医药导报*, 2018, 37(10): 1198-1202.
- [21] 邵丽飞. 皮质酮启动增强小胶质细胞免疫炎症机制初探及淫羊藿黄酮类成分干预研究[D]. 南京: 南京大学, 2017.
- [22] ADZIC M, BRKIC Z, MITIC M, et al. Therapeutic strategies for treatment of inflammation-related depression [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2018, 16(2): 176-209.
- [23] 张聪, 卢慧勤, 胡楚璇, 等. 淫羊藿苷对慢性不可预知温和刺激诱导的大鼠抑郁行为和神经递质水平的影响[J]. *中国药理学杂志*, 2018, 53(15): 1280-1284.
- [24] 汪露, 陈晋东. TLR4信号通路及抑郁症的研究进展[J]. *中南大学学报: 医学版*, 2017, 42(6): 725-729.
- [25] XU Y, SHENG H, BAO Q, et al. NLRP3 inflammasome activation mediates estrogen deficiency-induced depression- and anxiety-like behavior and hippocampal inflammation in mice [J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 56: 175-186.
- [26] ZHANG Y, LIU L, LIU Y Z, et al. NLRP3 Inflammasome mediates chronic mild stress-induced depression in mice via neuroinflammation [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2015, 18(8): pyv006.
- [27] 王晓春, 邱一华, 彭聿平. 白介素-6保护小鼠颗粒神经元抵抗NMDA的神经毒性作用[J]. *生理学报*, 2007(2): 150-156.
- [28] 郭青山, 刘忠纯, 姚丽华, 等. 抑郁症患者治疗前后血清白介素-6及脑源性神经营养因子水平的变化及其相应的临床意义[J]. *国际精神病学杂志*, 2015, 42(2): 15-18.
- [29] RUTZ S, OUYANG W. Regulation of interleukin-10 expression [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 941: 89-116.
- [30] 朱燕. 白介素-10抑制神经炎症和多巴胺能神经元凋亡的研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2016.
- [31] 薛剑. 百合地黄汤对CUMS抑郁模型大鼠的作用及机理研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2018.
- [32] 张坤, 黄庆军. 白介素-1 $\beta$ 对抑郁症机制中海马神经再生影响的研究进展[J]. *汕头大学医学院学报*, 2012, 25(3): 173-175, 192.
- [33] 苏文君, 曹志永, 蒋春雷. 抑郁症的炎症机制及诊疗新策略[J]. *生理学报*, 2017, 69(5): 715-722.
- [34] YAO B, WANG S, XIAO P, et al. MAPK signaling pathways in eye wounds: Multifunction and cooperation [J]. *Exp Cell Res*, 2017, 359(1): 10-16.
- [35] 刘婷婷, 张淑萍, 覃筱燕, 等. MAPK信号转导通路与神经损伤研究进展[J]. *中国公共卫生*, 2016, 32(2): 248-254.

[责任编辑 顾雪竹]