

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.01.013

小建中汤治疗抑郁症作用机制的网络药理学研究*

贾 暖,赵佳锋[△],钱万桥,张柳燕,郭 顺

(南方科技大学医院,广东 深圳 518055)

摘要:目的 基于网络药理学探讨小建中汤治疗抑郁症多靶点、多通路的作用机制。方法 采用计算机检索 TCMSP, PubChem, Swiss TargetPrediction 数据库, 筛选小建中汤治疗抑郁症的潜在活性成分及作用靶点, 运用 Cytoscape 3.8.0 软件构建潜在活性成分-靶点网络; 检索 GeneCard, OMIM, DisGeNET 数据库, 获取与抑郁症相关的靶点, 通过 Uniport 数据库校对靶点基因名; 运用 String 数据库确定核心靶点; 使用 Metascape 在线分析工具, 并通过 GO 富集分析和 KEGG 通路分析构建蛋白互作网络。结果 从小建中汤中筛选出 68 个活性成分, 包括荷叶碱、可可碱、左旋千金藤啶碱等; 共得到 144 个与抑郁症相关的重合靶点, 根据网络节点自由度筛选出核心作用靶点基因 36 个, 包括雌激素受体 1、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1、乙酰胆碱酯酶、单胺氧化酶 B 等; 通过生物过程 GO 富集分析获得信号通路 630 条, 包括化学突触传递、G 蛋白耦联受体信号通路、与环状核苷酸第二信使耦联等; 通过 KEGG 通路分析获得核心靶点的相关通路 31 条, 包括神经活性配体-受体相互作用、血清素能突触、钙信号、多巴胺能突触、环磷酸腺苷(cAMP)等通路。结论 小建中汤治疗抑郁症具有多靶点、多途径、多通路的特点, 可能通过神经活性配体-受体相互作用、血清素能突触、钙信号、多巴胺能突触、cAMP 等通路发挥抗抑郁作用。

关键词:小建中汤; 抑郁症; 网络药理学; 作用机制; 神经活性配体-受体相互作用; 血清素能突触; 钙信号

中图分类号: R932; R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2022)01-0049-06

Mechanism of Xiaojianzhong Decoction in the Treatment of Depression Based on Network Pharmacology

JIA Nuan, ZHAO Jiafeng, QIAN Wanqiao, ZHANG Liuyan, GUO Shun

(Southern University of Science and Technology Hospital, Shenzhen, Guangdong, China 518055)

Abstract: Objective To investigate the mechanism of multiple targets and multiple pathways of Xiaojianzhong Decoction in the treatment of depression based on network pharmacology. **Methods** The databases of Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP), PubChem and Swiss TargetPrediction were searched to screen the potential active ingredients and targets of Xiaojianzhong Decoction in the treatment of depression. The potential active ingredient-target network was constructed through Cytoscape 3.8.0 software. The targets related to depression were obtained by searching GeneCard, OMIM and DisGeNET databases, and the target gene names were proofread through the Uniport database. The core target was determined through the string database. The protein-protein interaction (PPI) network was constructed by the Gene Ontology (GO) enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway analysis through the Metascape online analysis tool. **Results** A total of 68 active ingredients were screened from Xiaojianzhong Decoction, including nuciferine, theobromine, L-stepholidine, etc. A total of 144 coincident targets related to depression were obtained, and 36 core target genes were screened according to the freedom degree of network nodes, including estrogen receptor 1, serine/threonine-protein kinase 1, acetylcholinesterase, monoamine oxidase B, etc. A total of 630 signal pathways were obtained by GO enrichment analysis for biological process, including chemical synaptic transmission, G protein coupled-receptor signal pathway, coupling with cyclic nucleotide second messenger, etc. A total of 31 related pathways of core targets were obtained by KEGG pathway analysis, including neuroactive ligand-receptor interaction, serotonergic synapse, calcium signal, dopaminergic synapse, cyclic adenosine monophosphate (cAMP), etc. **Conclusion** Xiaojianzhong Decoction has the characteristics of multiple targets, multiple channels and multiple pathways in the treatment of depression. It may play an antidepressant role through neuroactive ligand-receptor interaction, serotonergic synapse, calcium signal, dopaminergic synapse and cAMP pathways.

Key words: Xiaojianzhong Decoction; depression; network pharmacology; mechanism of action; neuroactive ligand-receptor interaction; serotonergic synapse; calcium signal

抑郁症以显著而持久的心境低落为主要临床特征, 是心境障碍的主要类型。严重困扰患者的生活, 影

响其正常的社会功能^[1]。据世界卫生组织统计, 2015 年全球抑郁症患病人数已达 3.22 亿, 中国的抑郁症患病

*基金项目: 南方科技大学医院院长研究基金项目[2020-C7]。

第一作者: 贾暖, 女, 博士, 副主任药师, 研究方向为医院药学与临床药学, (电子信箱)nkdyjyk@163.com。

[△]通信作者: 赵佳锋, 男, 大学本科, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)840735373@qq.com。

率约为4.2%^[2];2019年,中国精神卫生调查研究报告显示,我国抑郁症患者的终身患病率为6.8%,12个月患病率为3.6%^[3];2017年,世界卫生组织有关全球疾病负担的统计显示,抑郁障碍的伤残损失寿命年排第三位^[4]。抑郁症不仅损害患者的健康,而且给家庭和社会造成极大负担。目前,西医治疗抑郁症存在许多不足,中药及其复方制剂治疗效果良好,副作用少,依从性高^[5]。小建中汤和舒肝解郁胶囊治疗焦虑症的有效率分别为97%和90.9%^[6]。小建中汤治疗老年抑郁症2周、4周后,缓解抑郁情绪的有效例数分别为7/12例、10/12例^[7]。小建中汤是《伤寒论》经方,由饴糖、桂枝、芍药、甘草、大枣、生姜组方,为温养中焦之剂,温中补虚,和里缓急,主治中焦虚寒、肝脾不和证,但其治疗郁证的研究相对较少^[8]。2007年,英国邓迪大学Hopkins教授在网络生物学的基础上提出网络药理学^[9],通过构建药物-靶点-基因-疾病的相互作用网络,运用专业的可视化网络分析软件及算法,对现有数据库信息进行虚拟筛选和网络预测,探讨药物的作用机制^[10]。由于其复杂性、整体概念及中医理论的辨证论治,中药作用机制的研究较困难。网络药理学研究理念恰好与中药多组分、多靶点、协同调节的作用模式契合,具有整体性、系统性的特点^[11]。本研究中采用网络药理学探讨了小建中汤抗抑郁的作用机制。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 潜在活性成分及靶点筛选

通过检索TCMSP数据库(<http://tcmspw.com/index.php>)得到饴糖、桂枝、芍药、甘草、大枣、生姜的所有化合物成分,设定口服生物利用度(OB)≥30%、类药性(DL)≥0.18、血脑屏障(BBB)≥-0.3为筛选条件,筛选出潜在的活性成分。再检索PubChem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>),得到活性成分的2D结构,最后在Swiss TargetPrediction数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch>)预测靶点,同时运用Cytoscape 3.8.0软件构建主要潜在活性成分-靶点网络。

1.2 抑郁症靶点获取

通过检索GeneCard数据库(<https://www.genecards.org/>)、OMIM数据库(<http://www.omim.org/>)、DisGeNET数据库(<http://www.disgenet.org>),得到与抑郁症相关的所有靶点基因,通过Uniprot数据库(<https://www.uniprot.org/>),校对得到靶点基因名,选择生物物种为homo sapiens(human)。选择3个数据库中2个数据库及以上共有的靶点作为疾病候选靶点。

1.3 蛋白互作网络(PPI)构建

将药物的靶点蛋白和疾病候选靶点蛋白分别导入

String数据库(<https://string-db.org/>),物种设为“Homo sapiens”,阈值设为中等置信度“mediumconfidence=0.4”,其余参数保持默认设置不变,获取2个蛋白相互作用的PPI。结果以.tsv格式保存,并导入Cytoscape 3.8.0软件,通过“Merge”功能得到2个PPI的交集网络,再利用“Network Analysis”功能分析网络的拓扑属性,依据其节点度值的网络拓扑参数,明确核心靶点蛋白。

1.4 GO富集分析和KEGG通路分析

使用Metascape在线分析工具(<http://metascape.org>)对网络合并后获得的核心靶点蛋白分别进行GO富集分析和KEGG通路分析。采用统计学超几何分布定量($P < 0.01$)评估存在于各GO注释中的蛋白质群,以 P 值反映蛋白质生物学功能的显著性,选择生物过程、分子功能、细胞组分3个模块。通过KEGG通路分析的功能条目,考察中药的潜在靶标可能具有的生物学功能及参与的生物学通路,进而得到小建中汤治疗抑郁症的主要作用通路。

2 结果

2.1 小建中汤潜在活性成分及靶点获取

共得到90个潜在活性成分,桂枝3个,甘草69个,大枣18个,白芍3个,生姜5个,其中有4个成分是2个以上药物的共有成分。TCMSP数据库无法检索到饴糖,由于饴糖在小建中汤中含量较高,结合TCMID数据库(<http://www.megabionet.org/tcmid/>)和文献^[12-13],保留其麦芽糖这一主要活性成分。去掉Swiss TargetPrediction数据库预测到的靶点可能性小于0.1及无法预测到靶点的成分,增加肉桂醛、芍药苷、牡丹酚、没食子酸4个可能对抑郁症有作用的成分^[14-16]。最终得到68个成分,其中潜在活性成分桂枝4个,甘草51个,大枣9个,白芍6个,生姜5个,饴糖1个。在Swiss TargetPrediction数据库中检索潜在活性成分,获得144个靶点,同时运用Cytoscape 3.8.0软件构建药物-潜在活性成分-靶点网络,得到6个药物,68个药物成分,144个靶点基因。节点的度值越大,节点大小越大,颜色越深。详见图1。

2.2 抑郁症靶点获取、PPI构建及核心网络提取

通过检索GeneCard、OMIM、DisGeNET 3个数据库,并经Uniprot数据库校对,得到2个及以上数据库共有的疾病靶点,共1 844个疾病基因。药物靶点基因与疾病靶点基因分别做PPI后,去掉游离节点,得到药物靶点基因的PPI共132个节点,909条边;疾病靶点基因的PPI共1 735个节点,45 251条边。2个网络交集得到67个节点、434条边的PPI网络,通过设置度值>12(度值的中位数),筛选得36个节点、280条边的PPI,得到核心

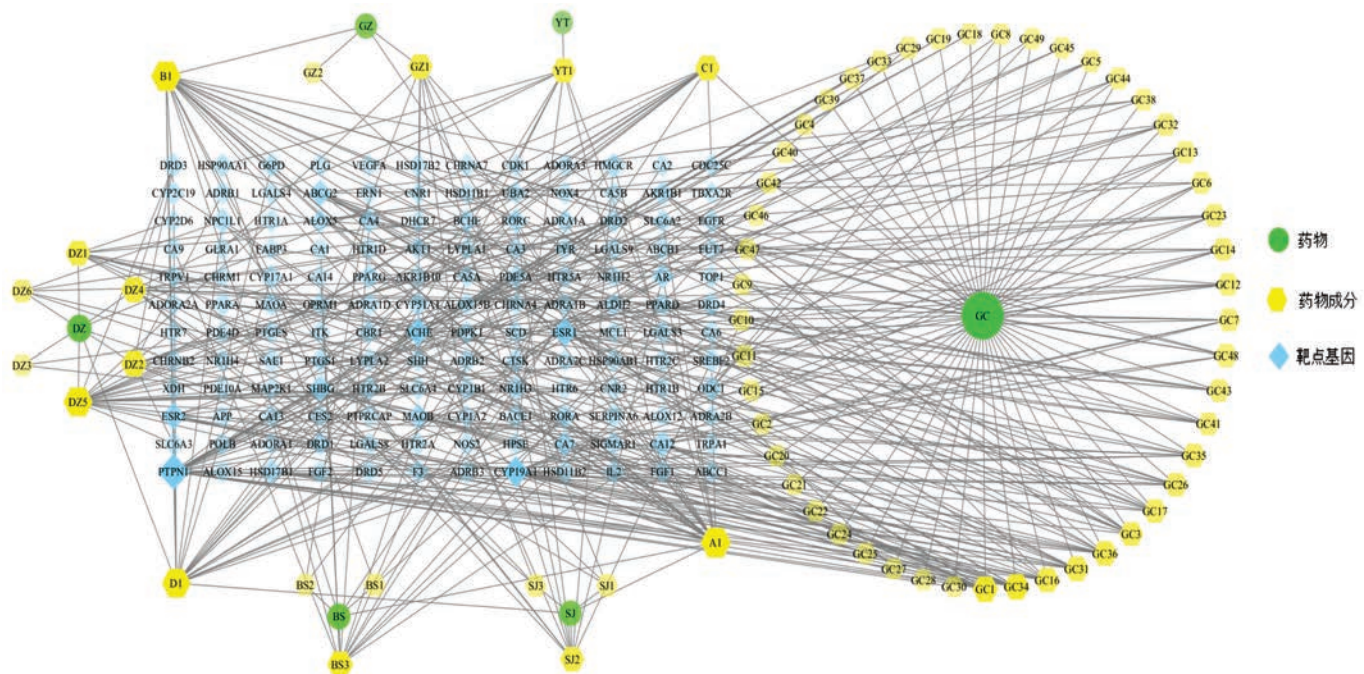


图 1 药物 - 药物成分 - 靶点基因网络

Fig. 1 Herbs - active ingredient - target gene network

表 1 小建中汤治疗抑郁症的核心活性成分

Tab. 1 Core active ingredients of Xiaojianzhong Decoction in the treatment of depression

药材	代码	筛选成分	ID	成分中文名称	药材	代码	筛选成分	ID	成分中文名称
桂枝	A1	beta - sitosterol	MOL000358	β -谷甾醇	甘草	GC23	2 - (3,4 - dihydroxyphenyl) - 5,7 - di - hydroxy - 6 - (3 - methylbut - 2 - enyl)chromone(gancaonin O)	MOL004866	甘草宁 O
	B1	sitosterol	MOL000359	谷甾醇		GC24	glycyrrin	MOL004879	甘草酸
	GZ1	peroxyergosterol	MOL011169	麦角甾醇过氧化物		GC26	lcoisoflavone B	MOL004884	异黄酮 B
大枣	DZ1	berberine	MOL001454	小檗碱		GC29	glyzaglabrin	MOL004907	甘草皂苷
	DZ2	(S) - coclaurine	MOL001522	可可碱		GC31	glabranin	MOL004910	光果甘草宁
	D1	stigmastrol	MOL000449	豆甾醇		GC32	1,3 - dihydroxy - 9 - methoxy - 6 - benzofurano[3,2 - c]chromenone	MOL004913	1,3 - 二羟基 - 9 - 甲氧基 - 6 - 苯并呋喃[3,2 - c]色酮
	A1	beta - sitosterol	MOL000358	β -谷甾醇		GC33	eurycarpin A	MOL004915	黄甘草异黄酮 A
	DZ4	stepholidine	MOL000627	左旋千金藤碱		GC34	(2R) - 7 - hydroxy - 2 - (4 - hydroxy - phenyl)chroman - 4 - one	MOL004941	(2R) - 7 - 羟基 - 2 - (4 - 羟基 - 苯基)苯并四氢吡喃 - 4 - 酮
	DZ5	nuciferin	MOL007213	荷叶碱		GC35	(2S) - 7 - hydroxy - 2 - (4 - hydroxy - phenyl) - 8 - (3 - methylbut - 2 - enyl)chroman - 4 - one	MOL004945	异补骨脂二氢黄酮
甘草	GC1	DFV(liquiritigenin)	MOL001792	甘草素		GC36	hmo	MOL004957	异芒柄花素
	GC3	jaranol	MOL000239	华良姜素		GC41	icos - 5 - enoic acid	MOL004985	5E - 二十碳烯酸
	B1	sitosterol	MOL000359	谷甾醇		GC43	gadelaidic acid	MOL004996	(E) - 9 - 二十烯酸
	GC5	lupiwighteone	MOL003656	黄羽扇豆槐特酮		GC45	gancaonin G	MOL005000	甘草素 G
	GC6	7 - methoxy - 2 - methyl isoflavone	MOL003896	7 - 甲氧基 - 2 - 甲基异黄酮		GC48	odoratin	MOL005016	臭味素
	GC7	formononetin	MOL000392	刺芒柄花素	白芍	A1	beta - sitosterol	MOL000358	β -谷甾醇
	GC12	isotrifolol	MOL004814	异榭皮酚		B1	sitosterol	MOL000359	谷甾醇
	GC13	(E) - 1 - (2,4 - dihydroxyphenyl) - 3 - (2,2 - dimethylchromen - 6 - yl) prop - 2 - en - 1 - one	MOL004815	(E) - 1 - (2,4 - 二羟基苯基) - 3 - (2,2 - 二甲基铬基 - 6 - 基)丙 - 2 - 烯 - 1 - 酮	生姜	A1	beta - sitosterol	MOL000358	β -谷甾醇
	GC14	glepidotin A	MOL004828	鳞叶甘草素 A		D1	stigmastrol	MOL000449	豆甾醇
	GC16	glypallichalcone	MOL004835	刺甘草查尔酮		SJ2	poriferast - 5 - en - 3beta - ol	MOL001771	γ -谷甾醇
	GC17	lcochalcone G	MOL004848	甘草查尔酮 G	饴糖	YT1	maltose	MOL005365	麦芽糖
	GC18	licoricone	MOL004855	甘草酮					
	GC19	gancaonin A	MOL004856	甘草素 A					

靶点基因 36 个。详见图 2。其对应的核心活性成分 36 个 (见表 1)。根据度值测算出小建中汤治疗抑郁症的前

10 个重要靶标,分别为丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶 1 (AKT1)、单胺氧化酶 A(MAO - A)、单胺氧化酶 B(MAO - B)、

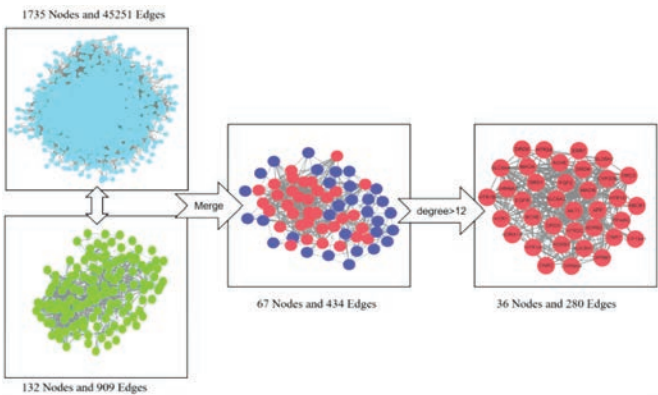


图 2 核心靶点基因网络提取过程

Fig. 2 Extraction process of core target gene network

海马神经元中淀粉样前体蛋白 (APP)、乙酰胆碱酯酶 (AChE)，以及 CNR1, CHRNA4, SLC6A4, DRD2, SLC6A3。

2.3 核心靶点基因 GO 富集分析及 KEGG 通路分析

使用 Metascape 在线分析工具对小建中汤治疗抑郁症的 36 个核心候选靶点进行 GO 富集分析,生物过程共富集到 630 条,主要涉及化学突触传递、G 蛋白耦联受体信号通路、与环状核苷酸第二信使耦联、神经递质水平的调节、化学突触传递的调节等,详见图 3。分子功能共富集到 61 条,主要涉及 G 蛋白耦联的胺受体活性、神经递质受体活性、儿茶酚胺结合、肾上腺素受体活性、多巴胺结合、血清素受体活性等,详见图 4。细胞组分共富集到 46 条,主要涉及突触前膜、突触后膜、树突、膜筏等,详见图 5。使用 Metascape 在线分析工具对小建中汤治疗抑郁症的 36 个核心候选靶点进行 KEGG 生物途径富集分析,共富集到 31 条。结果显示,其机制主要涉及神经活性配体 - 受体相互作用、血清素能突触、多巴胺能突触、环磷酸腺苷 (cAMP)、可卡因成瘾、间隙连接、

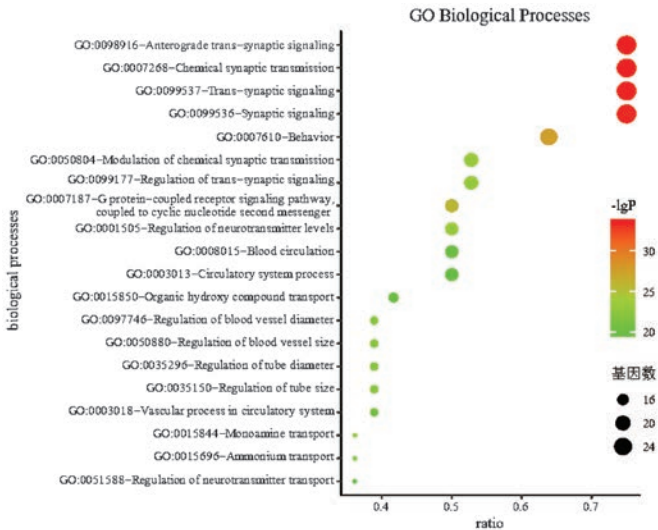


图 3 生物过程 GO 富集气泡图

Fig. 3 Bubble chart of GO enrichment for biological process

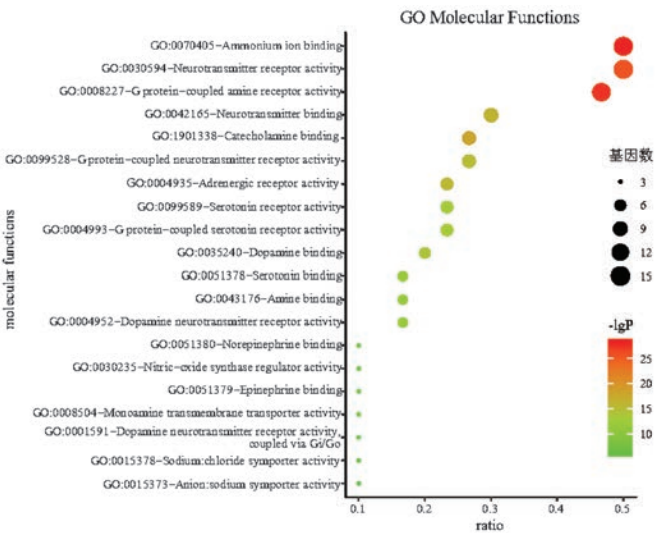


图 4 分子功能 GO 富集气泡图

Fig. 4 Bubble chart of GO enrichment for molecular function

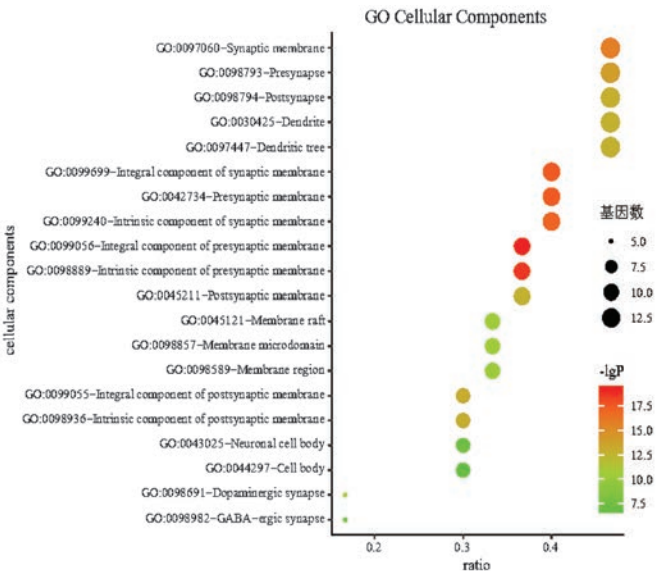


图 5 细胞组分 GO 富集气泡图

Fig. 5 Bubble chart of GO enrichment for cell components

调节脂肪细胞中的脂肪分解、苯丙胺成瘾、环磷酸鸟苷酸 (cGMP) - 环磷酸鸟苷酸依赖的蛋白激酶 (PKG)、内分泌抵抗、雌激素信号通路、Rap1、胆碱能突触、肾素分泌等信号通路,详见图 6。

2.4 小建中汤核心成分 - 核心靶点 - 通路构建

使用 Cytoscape 3. 8. 0 软件对前 20 条通路及其对应靶点和化合物进行分析,构建小建中汤治疗抑郁症对应核心成分 - 核心靶点 - 通路网络示意图,得到 31 个核心靶点,20 条信号通路,31 个核心成分。节点的度值越大,节点大小越大,颜色越深,详见图 7。可见,荷叶碱 (nuciferin)、可可碱 [(S) - coclaurine]、左旋千金藤啶碱 (stepholidine) 等为小建中汤的有效成分,雌激素受体 1 (ESR1) 及 AKT1, AChE, MAO - B 等为作用靶点,神经活性配体 - 受体相互作用通路 (neuroactive

作、活动、自杀倾向密切相关^[18]。SLC6A3 和 SLC6A4 分别为多巴胺和 5-羟色胺(5-HT)的转运蛋白,在调节对这些神经递质的神经元反应中起重要作用^[19]。研究发现,抗抑郁药物通过停留在跨膜螺旋 1,3,6,8,10 间的中央结合位点而将 SLC6A4 锁定为向外开放的构型,直接阻断 5-HT 的结合^[20]。SLC6A3 敲除小鼠的抑郁症动物模型实验结果显示,多巴胺转运蛋白的活性对抑郁症有显著影响^[21]。APP 的过度表达导致 β -淀粉样肽的产生增加,进而抑制兴奋性传递^[22]。DRD2 是多巴胺系统中的一个重要受体,是目前使用的多数抗精神病药物的靶标^[23]。有研究发现,大鼠脑深部内侧前脑束刺激后表现出抗抑郁样反应,同时 DRD2 表达增加^[24]。MAO-A 和 MAO-B 与抑郁症密切相关,在单胺类神经递质代谢中起关键作用,均为抗抑郁药物单胺氧化酶抑制剂的药理学作用靶点^[25-26]。已有研究证明, β -细辛醚可减少小鼠脑内 AChE 的表达水平,且增加小鼠脑内的多巴胺表达水平,进而发挥抗抑郁作用^[27]。CNR1 与抑郁症密切相关,其激动剂具有抗抑郁样性质,并通过前额叶内侧皮层调节 5-HT 的神经元活性^[28]。

KEGG 通路富集分析结果表明,小建中汤治疗抑郁症主要的通路为神经活性配体 - 受体相互作用、血清素能突触、钙信号通路、多巴胺能突触、cGMP - PKG 信号通路等。其中,神经活性配体 - 受体相互作用信号通路涉及细胞质膜上所有与细胞内外信号通路相关的受体和配体^[29]。该通路涉及了血清素受体、多巴胺受体、肾上腺素受体等 20 个靶点。而该通路与抗精神病药理学有关,这对于制订改善精神分裂症的治疗策略至关重要^[30]。研究表明,抑郁症与 5 - HT 受体及其功能有较大联系,且 5 - HT_{1A}, 5 - HT_{1B}, 5 - HT_{1D}, 5 - HT_{2A}, 5 - HT_{2C}, 5 - HT₇ 等受体与抑郁症关系密切^[31]。快感缺乏症被认为是抑郁症的核心特征,而多巴胺系统在这种抑郁症所描述的欣快感缺失中起着关键作用^[32]。研究发现,抑郁症与二价钙离子的失调有关,其主要通过钙信号传导级联发挥作用^[33]。钙信号通路刺激一氧化氮(NO)合成,进而诱导鸟苷酸环化酶将三磷酸鸟苷转化为 cGMP。另有研究表明,小檗碱通过 NO - cGMP - PKG 细胞信号转导通路发挥抗抑郁作用^[34]。

综上所述,小建中汤治疗抑郁症具有多靶点、多途径、多通路的特点,多巴胺受体、转运蛋白、AChE 和 MAO 为小建中汤抗抑郁的主要候选靶点,其可能通过神经活性配体-受体相互作用、血清素能突触、多巴胺能突触、钙信号等通路发挥作用。

[1] 牛雅娟.《中国抑郁障碍防治指南》药物治疗解读[J].临床



本研究中,通过预测靶点基因、构建 PPI 及提取核心网络,共筛选出 AKT1,SLC6A4,APP,DRD2,MAO - A,CHRNA4,MAO - B,SLC6A3,AchE,CNR1 等 36 个核心靶点。Akt1 为磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)下游的关键靶点之一,重度抑郁症自杀患者的脑组织中 Akt 蛋白活性明显降低^[17]。研究发现,Akt1 的多态性与抑郁症患者的抑郁严重程度显著相关,与抑郁症患者的焦虑症状、工

- 药物治疗杂志, 2018, 16(5): 6-8.
- [2] World Health Organization. Depression and other common mental disorders Global health estimates[EB/OL]. (2017-01-03) [2021-01-25]. <https://www.who.int/publications/i/item/depression-global-health-estimates>.
- [3] HUANG YQ, WANG Y, WANG H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study[J]. The Lancet Psychiatry, 2019, 6(3): 211-214.
- [4] GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet, 2018, 392(10159): 1789-1858.
- [5] 张优琴, 沈佳莹, 姜炳辰, 等. 中药治疗抑郁症的临床研究进展[J]. 海军医学杂志, 2018, 39(4): 382-384.
- [6] 张玉莲, 桑希生. 小建中汤治疗焦虑症 33 例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2015, 13(16): 139-140.
- [7] 尾崎哲. 小建中汤治疗老年抑郁症(治疗妄想倾向的有效性)[J]. 国外医学: 中医中药分册, 1994, 16(2): 24.
- [8] 孔兢谊, 周永学. 小建中汤治疗郁证的机理探讨[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(1): 153-155.
- [9] HOPKINS AL. Network pharmacology[J]. Nat Biotechnol, 2007, 25(10): 1110-1111.
- [10] HOPKINS AL. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery[J]. Nat Chem Biol, 2008, 4(11): 682-690.
- [11] ZHANG WJ, HUAI Y, MIAO ZQ, et al. Systems Pharmacology for Investigation of the Mechanisms of Action of Traditional Chinese Medicine in Drug Discovery[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 743.
- [12] 赵容, 张萌萌, 李若兰, 等. 饴糖的研究现状[J]. 中草药, 2020, 51(3): 821-828.
- [13] 马家猛, 刘子良. 饴糖的药用前景[J]. 中国医药科学, 2011, 1(9): 53.
- [14] BAHRAMSOLTANI R, FARZAEI MH, FARAHANI MS, et al. Phytochemical constituents as future antidepressants: a comprehensive review[J]. Rev Neurosci, 2015, 26(6): 699-719.
- [15] 金树梅, 苏文华, 崔广智. 芍药苷在药物诱发抑郁模型中的抗抑郁作用观察[J]. 山东医药, 2013, 53(19): 28-29.
- [16] SAMAD N, JABEEN S, IMRAN I, et al. Protective effect of gallic acid against arsenic-induced anxiety- / depression-like behaviors and memory impairment in male rats[J]. Metab Brain Dis, 2019, 34(4): 1091-1102.
- [17] KAREGE F, PERROUD N, BURKHARDT S, et al. Alteration in kinase activity but not in protein levels of protein kinase B and glycogen synthase kinase-3 β in ventral prefrontal cortex of depressed suicide victims[J]. Biol Psychiatry, 2007, 61(2): 240-245.
- [18] YANG CX, SUN N, REN Y, et al. Association between AKT1 gene polymorphisms and depressive symptoms in the Chinese Han population with major depressive disorder[J]. Neural Regen Res, 2012, 7(3): 235-239.
- [19] AGGARWAL S, MORTENSEN OV. Overview of Monoamine Transporters[J]. Curr Protoc Pharmacol, 2017, 79: 12.16.1-12.16.17.
- [20] COLEMAN JA, GREEN EM, GOUAUX E. X-ray structures and mechanism of the human serotonin transporter[J]. Nature, 2016, 532(7599): 334-339.
- [21] PERONA MT, WATERS S, HALL FS, et al. Animal models of depression in dopamine, serotonin, and norepinephrine transporter knockout mice: prominent effects of dopamine transporter deletions[J]. Behav Pharmacol, 2008, 19(5/6): 566-574.
- [22] TING JT, KELLEY BG, LAMBERT TJ, et al. Amyloid precursor protein overexpression depresses excitatory transmission through both presynaptic and postsynaptic mechanisms[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(1): 353-358.
- [23] LI Y, ROY BD, WANG W, et al. Identification of two functionally distinct endosomal recycling pathways for dopamine D₂ receptor[J]. J Neurosci, 2012, 32(21): 7178-7190.
- [24] DANDEKAR MP, LUSE D, HOFFMANN C, et al. Increased dopamine receptor expression and anti-depressant response following deep brain stimulation of the medial forebrain bundle[J]. J Affect Disord, 2017, 217: 80-88.
- [25] FINBERG JP, RABEY JM. Inhibitors of MAO-A and MAO-B in Psychiatry and Neurology[J]. Front Pharmacol, 2016, 7: 340.
- [26] YEUNG AWK, GEORGIEVA MG, ATANASOV AG, et al. Monoamine Oxidases (MAOs) as Privileged Molecular Targets in Neuroscience: Research Literature Analysis[J]. Front Mol Neurosci, 2019, 12: 143.
- [27] 周红伟, 张惠实, 朱宏飞, 等. β -细辛醚对抑郁模型小鼠背侧纹状体中乙酰胆碱能受体介导多巴胺传输的影响[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2017, 46(4): 420-425.
- [28] BAMBICO FR, KATZ N, DEBONNEL G, et al. Cannabinoids elicit antidepressant-like behavior and activate serotonergic neurons through the medial prefrontal cortex[J]. J Neurosci, 2007, 27(43): 11700-11711.
- [29] LAUSS M, KRIEGNER A, VIERLINGER K, et al. Characterization of the drugged human genome[J]. Pharmacogenomics, 2007, 8(8): 1063-1073.
- [30] ADKINS DE, KHACHANE AN, MCCLAY JL, et al. SNP-based analysis of neuroactive ligand-receptor interaction pathways implicates PGE₂ as a novel mediator of antipsychotic treatment response: data from the CATIE study[J]. Schizophr Res, 2012, 135(1/3): 200-201.
- [31] ARTIGAS F. Serotonin receptors involved in antidepressant effects[J]. Pharmacol Ther, 2013, 137(1): 119-131.
- [32] BELUJON P, GRACE AA. Dopamine System Dysregulation in Major Depressive Disorders[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2017, 20(12): 1036-1046.
- [33] PAUL IA. Antidepressant activity and calcium signaling cascades[J]. Hum Psychopharmacol, 2001, 16(1): 71-80.
- [34] KULKARNI SK, DHIR A. Possible involvement of L-arginine-nitric oxide (NO)-cyclic guanosine monophosphate (cGMP) signaling pathway in the antidepressant activity of berberine chloride[J]. Eur J Pharmacol, 2007, 569(1/2): 77-83.

(收稿日期: 2021-04-08; 修回日期: 2021-07-21)