

实验研究

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.08.013

基于网络药理学的柴胡-白芍药对抗抑郁作用机制研究

常泽¹, 韩振蕴^{2*}, 曹云松², 刚丽丽³, 田丹枫¹, 高强¹,
张丹丹¹, 林景峰¹, 王育纯¹, 刘甘露¹

1. 北京中医药大学, 北京市朝阳区北三环东路 11 号, 100029; 2. 北京中医药大学东方医院; 3. 北京市昌平中西医结合医院

摘要 目的 基于网络药理学探讨柴胡-白芍药对抗抑郁的可能作用机制。方法 通过检索 TCMSP 和 TCMID 数据库筛选出柴胡-白芍药对的潜在活性成分及靶点, 采用 GeneCard 与 OMIM 数据库获得抑郁症的作用靶点, 得到药物与疾病的交集靶点, 并运用 Cytoscape 3.7.1 软件绘制活性成分-靶点-疾病交互网络图。采用 String 数据库构建靶点相互作用 PPI 网络, 通过 Cytoscape 3.7.1 的 Network Analyzer 工具进行交集靶点的拓扑属性分析, 运用其插件 Cluster Maker 进行模块化分析, 并对交集靶点进行基因 GO 功能分析和 KEGG 通路富集分析。结果 共筛选出柴胡-白芍的潜在活性成分 14 个及相应靶点 47 个, 抑郁症相关靶点 7678 个, 交集靶点 45 个。PPI 网络模块化分析结果显示, 45 个靶点主要分为 3 个模块, 模块一靶点主要参与对雌二醇的反应、对钴离子的反应、神经元凋亡过程的正调控、无配体的外源性凋亡信号通路及 RNA 聚合酶 II 启动子的转录起始等生物学过程。模块二靶点主要参与腺苷酸环化酶抑制 G 蛋白偶联乙酰胆碱受体信号、磷脂酶 C 激活 G 蛋白偶联乙酰胆碱受体信号蛋白、胆碱能突触传递和 G 蛋白偶联乙酰胆碱受体信号通路等生物过程发挥抗抑郁作用。KEGG 通路分析主要参与了多种疾病通路、突触通路及代谢通路等。结论 柴胡-白芍药对抗抑郁作用具有多成分、多靶点、多通路的作用机制特点, 其中 ACHE、MAOA、SLC6A4、MAOB 重要靶点已被证明与抑郁症的治疗密切相关。

关键词 柴胡; 白芍; 抑郁症; 药对; 网络药理学

抑郁症是一种以显著而持久的心境低落为主要特征的心境障碍性疾病, 具有高发病率、高复发率、高自杀率和高致残率的特点^[1]。抑郁症属于中医学“郁病”范畴, 与“脏躁”“梅核气”及“癫狂”等疾病类似, 其病位在肝, 病机以肝气郁结为核心, 遣方用药多以柴胡类方剂疏肝解郁为基础^[2-3]。柴胡-白芍药对为逍遥散、四逆散、小柴胡汤等柴胡类方剂的基础组合, 两药相伍共奏养血柔肝之功用, 具有散收并用、气血同调、疏柔相合等特点, 符合肝之“体阴而用阳”的生理特性^[4]。药理学研究表明, 柴胡具有解热、镇痛、抗炎、抗肝损伤、抗肿瘤、抗抑郁等作用^[5], 白芍具有镇痛、抗炎、抗氧化、抗抑郁、抗心脑血管疾病和神经退行性疾病等生物活性^[6]。英国药理学家

Hopkins^[7] 在 2007 年首次提出网络药理学概念, 2011 年我国学者李梢^[8] 提出了网络靶标概念, 这些概念的提出对中药复方的研究产生了深远影响。网络药理学是基于系统生物学、生物信息学等学科交叉而成的新兴学科, 其系统性、整体性的网络研究理念与中药复方“多成分-多层次-多靶点-多通路”的调节模式和作用特点是一致的, 为中药复方的研究提供了新的技术与方法^[9-10]。本研究通过运用网络药理学, 构建其药对-成分-靶标-疾病作用网络, 从而深入探讨柴胡-白芍药对抗抑郁的作用机制, 为今后抗抑郁中药复方研究提供方向和思路。

1 资料和方法

1.1 潜在活性成分及靶点筛选

通过检索 TCMSP 数据库 (<http://ibts.hkbu.edu.hk/LSP/tcmsp.php>) 和 TCMID 数据库

基金项目: 国家食品药品监督管理总局委托研究课题

* 通讯作者: tohanzhenyun@sina.com

©1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

(<http://www.megabionet.org/tcmid/>) 得到柴胡和白芍的所有化合物成分, 将口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$, 类药性 (DL) ≥ 0.18 , 血脑屏障 (BBB) ≥ -0.3 设定为筛选条件, 筛选出潜在活性成分。在 TCMS 平台检索主要活性成分的靶点蛋白, 并在 Uniprot 数据库 (<http://www.uniprot.org/>) 将预测出的靶点蛋白名转换为基因名, 同时运用 Cytoscape 3.7.1 软件构建主要潜在活性成分-靶点网络。

1.2 抑郁症靶点的获取

通过检索 GeneCard 数据库 (<https://www.genecards.org/>) 和 OMIM 数据库 (<http://www.omim.org/>) 得到与抑郁症相关的所有靶点, 与上述活性成分靶点进行匹配, 最终得到柴胡-白芍药对的靶点基因与抑郁症相关靶点基因的交集基因, 即为柴胡-白芍药对对抗抑郁作用的潜在靶点基因。运用 Cytoscape 3.7.1 软件绘制柴胡-白芍药对的潜在活性成分-靶点-疾病网络图。

1.3 PPI 网络构建

将柴胡-白芍药对的靶点蛋白导入 String 数据库 (<https://string-db.org/cgi/input.pl>), 物种设为 “Homo sapiens”, 阈值设为中等置信度 “medium confidence = 0.4”, 其余参数保持默认设置不变, 获取蛋白相互作用的 PPI 网络。结果保存成 TSV 格式并导入 Cytoscape 3.7.1 软件, 再利用 “Network Analysis” 功能进行网络的拓扑属性分析, 依据其节点度值 (Degree) 重要的网络拓扑参数, 明确柴胡-白芍药对作用的关键靶蛋白。

1.4 GO 富集分析和 KEGG 的通路分析

利用 Cytoscape 3.7.1 软件 Cluster Maker 插件将上述 PPI 网络中靶蛋白进行模块化分析, 再将不同模块的靶蛋白导入 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>) 分别进行 GO 富集分析和 KEGG 通路分析, 分析不同模块靶蛋白的生物学意义, 从而分析药物治疗疾病的可能机制。

2 结果

2.1 柴胡-白芍药对潜在活性成分及靶点的获取

共得到 14 个潜在活性成分, 其中柴胡潜在活性成分 10 个, 白芍潜在活性成分 4 个, 详见表 1。利用 TCMS 数据库获得潜在活性成分相应靶点蛋白, 并在 Uniprot 数据库将预测出的靶点蛋白名转换为基因名, 去除重复项并删除非人源靶点后, 最终得到柴胡-白芍药对活性成分相应靶点蛋白 47 个。

2.2 柴胡-白芍药对潜在活性成分-靶点网络图

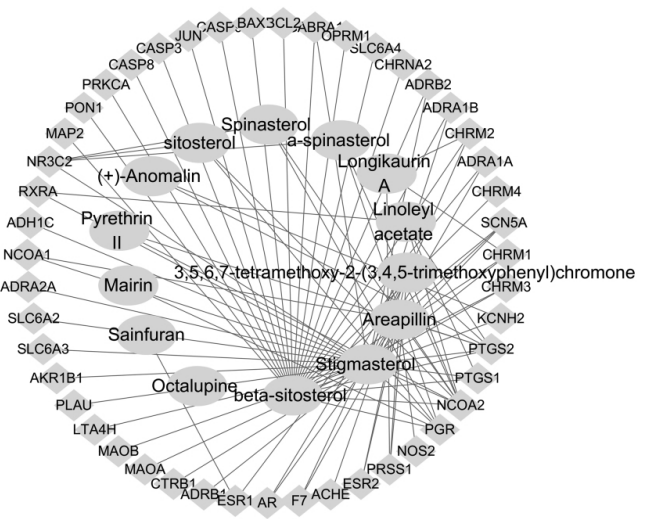
将柴胡-白芍药对潜在活性成分及靶点导入 Cytoscape 3.7.1 软件, 绘制其潜在活性成分及靶点网络, 见图 1。图中共涉及 61 个节点, 91 条边。

表 1 柴胡-白芍药对中潜在活性成分

药物	分子 ID	活性成分	OB (%)	DL	BBB
柴胡	MOL001645	乙酸亚麻酸酯	42.10	0.20	1.08
柴胡	MOL000449	豆甾醇	43.83	0.76	1.00
柴胡	MOL004598	3, 5, 6, 7-四甲氧基-2-(3, 4, 5-三甲氧基苯基) 色酮	31.97	0.59	0.08
柴胡	MOL004609	茵陈黄酮	48.96	0.41	-0.29
柴胡	MOL004624	长栲利素 A	47.72	0.53	0.09
柴胡	MOL004653	(+) 异头马林	46.06	0.66	0
柴胡	MOL004718	α -菠菜甾醇	42.98	0.76	0.79
柴胡	MOL004355	菠菜甾醇	42.98	0.76	1.04
柴胡	MOL004644	2-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-6-甲氧基-1-苯并咪唑-5-醇	79.91	0.23	0.23
柴胡	MOL004628	羟基羽扇豆烷宁	47.82	0.28	0.30
白芍	MOL000211	桦木酸	55.38	0.78	0.22
白芍	MOL000358	β -谷甾醇	36.91	0.75	0.99
白芍	MOL000359	谷甾醇	36.91	0.75	0.87
白芍	MOL002710	除虫菊素 II	48.36	0.35	-0.21

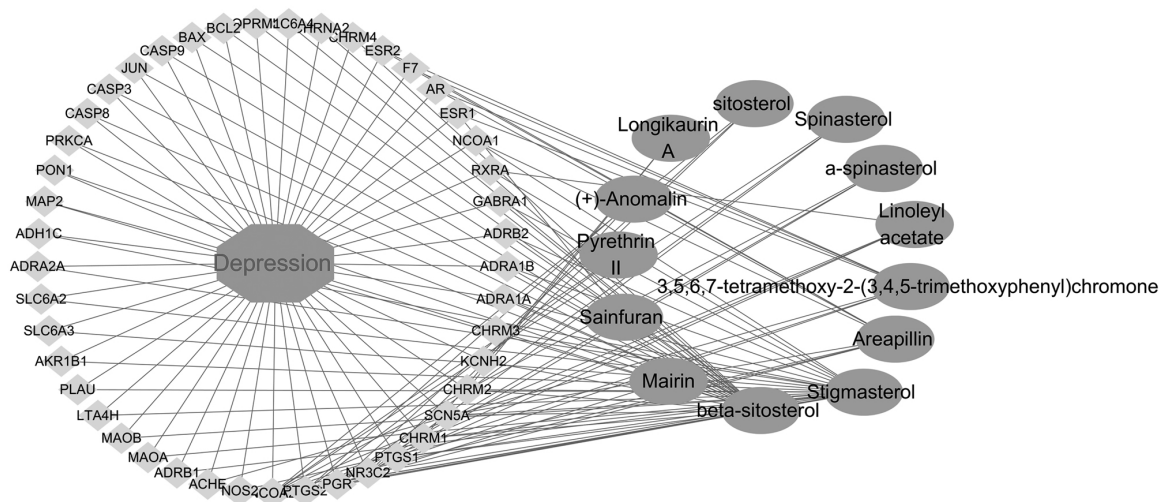
注: OB, 口服生物利用度; DL, 类药性; BBB, 血脑屏障

从图中可看出同一活性成分可作用于不同靶点, 不同活性成分也可作用于同一靶点, 充分体现了柴胡-白芍药对多成分、多靶点的作用特点。成分-靶点网络拓扑学分析显示: Degree 排名前 5 位的成分为 β -谷甾醇 (Degree = 26)、谷甾醇 (Degree = 26)、茵陈黄酮 (Degree = 9)、3, 5, 6, 7-四甲氧基-2-(3, 4, 5-三甲氧基苯基) 色酮 (Degree = 8)、乙酸亚麻酸酯 (Degree = 4)。



注: 椭圆形节点代表活性成分, 菱形节点代表作用靶点

图 1 柴胡-白芍药对潜在活性成分-靶点网络图



注：菱形节点代表作用靶点，六边形节点代表疾病，椭圆形节点代表活性成分

图2 柴胡-白芍药对的活性成分-靶点-疾病网络图

2.3 柴胡-白芍药对潜在活性成分-靶点-疾病网络图

通过检索 GeneCard 和 OMIM 数据库得到抑郁症相关的基因靶点共 7678 个，与柴胡-白芍药对潜在靶点进行匹配，最终得到交集靶点 45 个。利用 Cytoscape 3.7.1 软件绘制柴胡-白芍药对的活性成分-靶点-疾病网络图，见图 2。图中柴胡-白芍药对中一个潜在活性成分可对应多个靶点，一个靶点也可与不同的活性成分相对应；抑郁症可对应不同靶点，不同靶点可对应柴胡-白芍药对的不同潜在活性成分，可见柴胡-白芍药对抗抑郁作用机制具有多成分、多靶标、多机制的特点。

2.4 PPI 网络分析

将 45 个交集靶点导入 String 数据库获取的相互作用关系的网络，得到 TSV 文本后导入 Cytoscape 3.7.1 软件进行网络拓扑学分析。PPI 网络共包含 45 个节点，164 条边，根据拓扑学指标 Degree 值大小筛选出前 10 位的靶点分别为：CASP3，ACHE，JUN，PTGS2 (COX2)，ADRA2A，ESR1，MAOA，ADRA1B，SLC6A4，MAOB，说明这些靶点在 PPI 网络中具有重要作用，提示这些靶点在柴胡-白芍药对抗抑郁作用中具有重要意义。

2.5 GO 富集分析

利用 Cytoscape 3.7.1 软件 Cluster Maker 插件将上述 PPI 网络中靶蛋白进行模块化分析，结果显示 45 个靶点分为 3 个模块，其中模块一内 22 个，模块二内 20 个，模块三内 2 个。将 3 个不同模块内的靶点进行 GO 分析，图 3 示，模块一内靶点 GO 分析结果排名前 10 显示：参与生物学过程方面有对雌二醇的反应、对钴离子的反应、神经元凋亡

过程的正调控、无配体的外源性凋亡信号通路及 RNA 聚合酶 II 启动子的转录起始；分子功能方面有酶结合、类固醇激素受体、类固醇结合、序列特

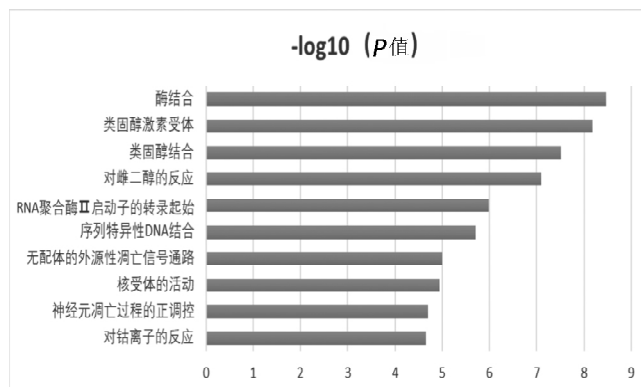


图3 模块一靶点 GO 分析结果前 10 名

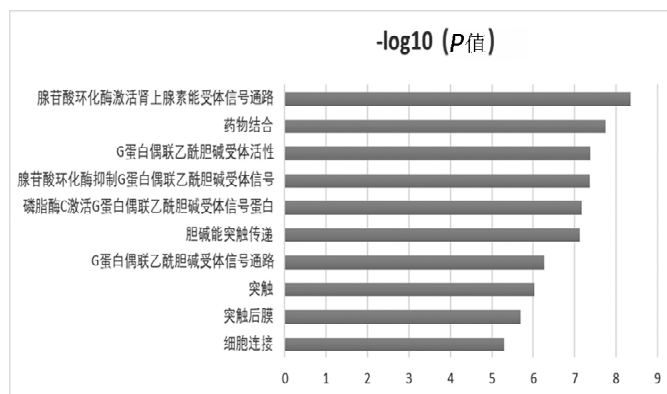


图4 模块二靶点 GO 分析结果前 10 名

异性 DNA 结合和核受体活动。图 4 示，模块二靶点 GO 分析结果排名前 10 显示：细胞组分有突触、突触后膜和细胞连接；分子功能有药物结合和 G 蛋白偶联乙酰胆碱受体活性；生物学过程有腺苷酸环化酶抑制 G 蛋白偶联乙酰胆碱受体信号、磷脂

酶 C 激活 G 蛋白偶联乙酰胆碱受体信号蛋白、胆碱能突触传递和 G 蛋白偶联乙酰胆碱受体信号通路。模块三靶点较少,结果显示未富集。因此,GO 分析结果表明,柴胡-白芍药对抗抑郁作用机制是多种生物学过程共同参与而成,体现了其多靶点、多层次的作用特点。

2.6 KEGG 通路分析

图 5 示,模块一靶点主要富集在肿瘤途径、乙型肝炎、结肠直肠癌、细胞凋亡、肺结核、弓形虫病、肌萎缩侧索硬化症、非酒精性脂肪肝、p53 信号通路、肿瘤坏死因子信号通路等多种疾病和信号通路,表明柴胡-白芍药对能通过多种疾病通路发挥其抗抑郁作用。图 6 示,模块二靶点主要与信号通路(钙信号通路、唾液分泌、cGMP-PKG 信号通路、心肌细胞肾上腺素能信号)、突触通路(可卡因成瘾、安非他命成瘾、多巴胺能神经突触、酒精中毒)、代谢通路(酪氨酸代谢、药物代谢-细胞色素 P450、代谢途径)等通路密切相关。KEGG 通路分析结果显示,柴胡-白芍药对能通过多种疾病通路、信号通路及代谢通路发挥其抗抑郁作用。

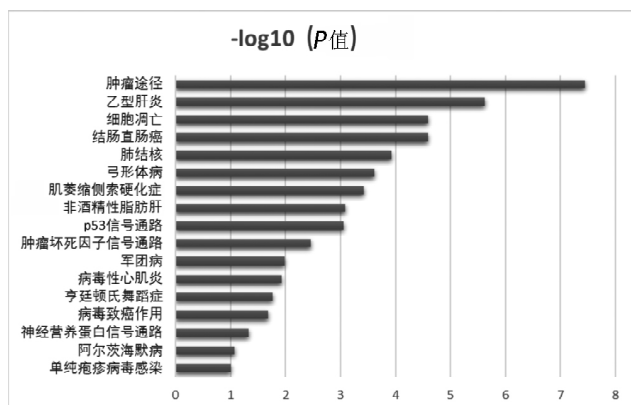


图 5 模块一靶点 KEGG 分析结果条形图

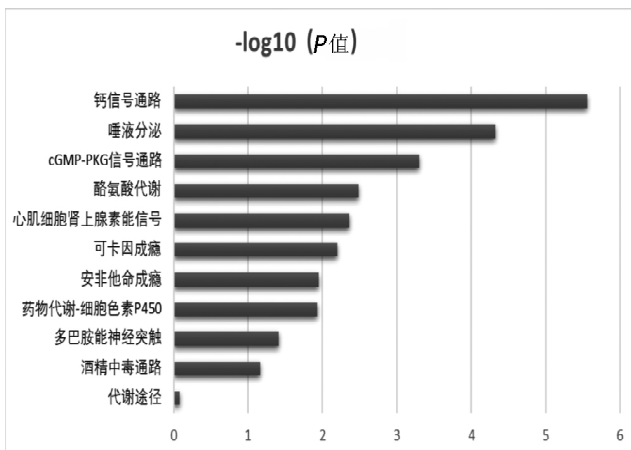


图 6 模块二靶点 KEGG 分析结果条形图

3 讨论

抑郁症作为一种常见的精神类疾病,将成为仅次于心脏病的全球第二大疾病,其发病机制复杂且尚不明确^[1]。既往研究^[12-13]表明,柴胡-白芍药对可以通过逆转单胺类神经递质的减少达到改善大鼠抑郁症状,同时能通过提高大鼠海马内神经营养因子海马脑源性神经元及受体型酪氨酸蛋白激酶的表达而达到抗抑郁的作用。本研究共筛选出柴胡-白芍药对的主要活性成分 14 个,且作用于抑郁症潜在靶点蛋白 45 个。成分-靶点网络拓扑学分析显示,β-谷甾醇和谷甾醇作用的靶点最多,实验研究^[14-15]表明,β-谷甾醇能够显著提高脑内 5-羟色胺和去甲肾上腺素,且与阳性对照药物氟西汀相似。

PPI 网络拓扑学分析结果显示,柴胡-白芍药对主要通过调控 CASP3、ACHE、JUN、PTGS2、ADRA2A、ESR1、MAOA、ADRA1B、SLC6A4、MAOB 等靶蛋白达到抗抑郁作用。已有实验^[16]证明,柴胡皂苷可抑制乙酰胆碱酯酶的表达,降低胆碱能神经系统活性,升高 5-羟色胺水平,进而发挥抗抑郁作用,或降低皮质醇水平,进而拮抗抑郁症的产生。另有研究^[17]表明,细胞凋亡与抑郁症发生密切相关, CASP3 是细胞凋亡的主要执行者,多种细胞凋亡信号通路的启动均需激活关键调节位点 CASP3,从而激活下游信号调节因子促进细胞凋亡。PTGS2 在脑内海马和谷氨酸能神经元中表达,在维持突触功能、长期突触可塑性等方面发挥作用^[18]。临床研究^[19]发现,补充雌激素可以有效缓解妇女围绝经期抑郁情绪,提示雌激素有类似抗抑郁药物的作用。雌激素可通过作用于 ESR1 而调节多种抑郁症相关的中枢神经递质水平^[20]。MAOA、MAOB 与抑郁症密切相关,在单胺类神经递质代谢中起着关键作用,且为临床抗抑郁药单胺氧化酶抑制剂的药理学靶点^[21]。SLC6A4 是一种 5-羟色胺转运蛋白,是目前临床新型抗抑郁药选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂的活性靶标^[22]。

网络模块化分析结果显示,柴胡-白芍药对抗抑郁作用靶点主要分为 3 个模块。各模块 GO 富集分析结果表明,模块一靶点主要参与对雌二醇的反应、对钴离子的反应、神经元凋亡过程的正调控、无配体的外源性凋亡信号通路及 RNA 聚合酶 II 启动子的转录起始等生物学过程。模块二靶点主要参与腺苷酸环化酶抑制 G 蛋白偶联乙酰胆碱受体信号、磷脂酶 C 激活 G 蛋白偶联乙酰胆碱受体信号

蛋白、胆碱能突触传递和 G 蛋白偶联乙酰胆碱受体信号通路等生物过程发挥抗抑郁作用。

模块一内靶点 KEGG 通路分析显示, 柴胡-白芍药对通过参与肿瘤途径、乙型肝炎、结肠直肠癌、细胞凋亡、肺结核、弓形体病、肌萎缩侧索硬化症、非酒精性脂肪肝、p53 信号通路、肿瘤坏死因子信号通路等多种疾病通路发挥其抗抑郁作用。下丘脑-垂体-肾上腺轴 (HPA) 是神经内分泌系统的重要组成部分, 抑郁症的发病与 HPA 轴功能亢进密切相关^[23]。p53 蛋白作为 p53 信号通路的转录激活因子, 与调节 HPA 轴的失调密切相关^[24]。本研究结果显示, 柴胡-白芍药对能够通过 p53 信号通路调节 HPA 轴的失调, 抑制神经细胞的凋亡, 从而发挥抗抑郁作用。免疫炎症反应是抑郁症的重要发病机制, 肿瘤坏死因子介导的免疫炎症信号通路与抑郁症的发病密切相关^[25]。因此, 柴胡-白芍药对可通过作用于肿瘤坏死因子信号通路, 抑制神经细胞的凋亡而达到抗抑郁作用。

模块二内靶点 KEGG 通路分析结果显示, 柴胡-白芍药对的抗抑郁作用主要与信号通路、突触通路、代谢通路等通路密切相关。实验研究^[26]发现, 抑郁模型大鼠海马神经元凋亡与海马突触体内游离 Ca^{2+} 浓度显著升高相关, 提示柴胡-白芍药对作用的靶点参与了 Ca^{2+} 信号通路, 从而能够抑制 Ca^{2+} 超载引起的神经元损伤。环鸟苷一磷酸 (cGMP) 信号传导途径是细胞内核苷酸级联, 其也参与神经可塑性, 其主要下游效应物是蛋白激酶 G (PKG)^[27]。研究^[28]表明, 氟西汀和阿米替林治疗 8 周可增加海马 cGMP 含量, 进而激活下游 PKG 为主的 cGMP 信号级联反应, 从而发挥抗抑郁作用, 提示柴胡-白芍药对可作用于 cGMP-PKG 信号通路, 发挥抗抑郁作用。

综上所述, 柴胡-白芍药对抗抑郁作用具有多成分、多靶点、多通路的作用机制特点。其中 ACHE、MAOA、SLC6A4、MAOB 重要靶点已被证明与抑郁症的治疗密切相关。而 CASP3、PTGS2 等其他靶点需进一步证实, 也为研究柴胡-白芍药对治疗抑郁症提供了实验研究方向。

参考文献

- [1] 牛雅娟.《中国抑郁障碍防治指南》药物治疗解读[J]. 临床药物治疗杂志, 2018, 16(5): 6-8.
- [2] 高明周, 高冬梅, 杨焕新, 等. 中医药柴胡类方抗抑郁现状研究与思考[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(9): 3991-3994.
- [3] 赵艳青, 滕晶, 杨洪军. 基于数据挖掘的现代中医药治疗抑郁症用药规律分析[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(10): 2042-2046.
- [4] 于峥, 黄晓华, 滕静如, 等. 肝主疏泄畅情志的理论内涵及临床应用[J]. 中医杂志, 2013, 54(22): 1914-1916.
- [5] 辛国, 赵昕彤, 黄晓巍. 柴胡化学成分及药理作用研究进展[J]. 吉林中医药, 2018, 38(10): 1196-1198.
- [6] 崔虹, 朱佳茜, 冯秋芳, 等. 中药白芍化学成分及生物活性研究进展[J]. 海峡药学, 2017, 29(9): 1-5.
- [7] HOPKINS AL. Network pharmacology[J]. Nat Biotechnol, 2007, 25(10): 1110-1111.
- [8] 李梢. 网络靶标: 中药方剂网络药理学研究的一个切入点[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(15): 2017-2020.
- [9] 李梢. 中医证候生物分子网络标志的构想与研究[J]. 中医杂志, 2009, 50(9): 773-776.
- [10] LI S, ZHANG B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application[J]. Chin J Nat Med, 2013, 11(2): 110-120.
- [11] 慕磊, 孙建绪. 抑郁症发病机制与抗抑郁药物作用靶标[J]. 国际药学研究杂志, 2015, 42(4): 463-466.
- [12] 李肖, 宫文霞, 周玉枝, 等. 逍遥散中抗抑郁有效成分及其作用机制研究进展[J]. 中草药, 2015, 46(20): 3109-3116.
- [13] 于泽胜, 路腾飞, 周好波, 等. 柴胡白芍药对对慢性温和不可预知性应激抑郁模型大鼠脑内单胺类神经递质的影响[J]. 中草药, 2016, 47(16): 2887-2892.
- [14] 薛延团, 张晓凤, 张得钧. 植物甾醇降血脂作用的研究进展[J]. 华西药学杂志, 2019, 34(1): 92-97.
- [15] 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): E123. doi: 10.3390/md14070123.
- [16] 张静艳, 张晓杰. 柴胡皂苷对抑郁模型大鼠海马乙酰胆碱代谢及组织形态学影响的实验研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2011, 32(4): 506-508.
- [17] MINEUR YS, OBAYEMI A, WIGESTRAND MB, et al. Cholinergic signaling in the hippocampus regulates social stress resilience and anxiety-and depression-like behavior[J]. Proc Nat Acad Sci USA, 2013, 110(9): 3573-3578.
- [18] LEONARD BE. Inflammation and depression: a causal or coincidental link to the pathophysiology? [J]. Acta Neuropsychiatr, 2018, 30(1): 1-16.
- [19] 陈淑娇. 围绝经期综合征肝郁病理特征及生物学机制研究[D]. 厦门: 福建中医药大学, 2013.
- [20] 张文丽, 唐慧, 张瑞, 等. 中枢神经系统中雌激素的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(20): 5184-5186.
- [21] ZIEGLER C, DOMSCHKE K. Epigenetic signature of MAOA and MAOB genes in mental disorders[J]. J Neural

- Transm(Vienna) ,2018,125(11) :1581 – 1588.
- [2] DILYS L, MARIE-LAURE A, KAREN R, et al. Genotype-dependent associations between serotonin transporter gene (SLC6A4) DNA methylation and late-life depression [J]. BMC Psychiatry, 2018, 18(1) :282.
- [3] 彭淑芹, 徐向东, 赵海霞. 四逆散对抑郁模型大鼠 HPA 轴、海马 BDNF 及其受体 TrkB 的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(5) :145 – 148.
- [4] CHAI Z, WANG C, HUANG R, et al. Cav2.2 gates calcium-independent but voltage-dependent secretion in mammalian sensory neurons [J]. Neuron, 2017, 96(6) :1317 – 1326.
- [5] RUAN CS, ZHOU FH, HE ZY, et al. Mice deficient for wild-type p53-induced phosphatase 1 display elevated anxiety-and depression-like behaviors [J]. Neuroscience, 2015, 293:12 – 22. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.02.037.
- [6] 张丽萍, 武丽, 张曼, 等. 加味温胆汤对抑郁模型大鼠海马神经细胞内钙离子浓度的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(1) :188 – 191.
- [7] REIERSON GW, GUO S, MASTRONARDI C, et al. cGMP signaling, phosphodiesterases and major depressive disorder [J]. Curr Neuropharmacol, 2011, 9(4) :715 – 727.
- [8] KLEPPISCH T, FEIL R. cGMP signalling in the mammalian brain: role in synaptic plasticity and behaviour [J]. Handb Exp Pharmacol, 2009(191) :549 – 579. doi: 10.1007/978-3-504-68964.5_24.

Study on the Mechanism of Anti-Depression Effect of Chaihu (*Radix Bupleuri*) –Baishao (*Radix Paeoniae Alba*) Drug Pair based on Network Pharmacology

CHANG Ze¹, HAN Zhenyun², CAO Yunsong², GANG Lili³, TIAN Danfeng¹, GAO Qiang¹, ZHANG Dandan¹, LIN Jingfeng¹, WANG Yuchun¹, LIU Ganlu¹

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029; 2. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine; 3. Changping Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Beijing)

ABSTRACT Objective To explore the possible mechanism of Chaihu (*Radix Bupleuri*) –Baishao (*Radix Paeoniae Alba*) drug pair against depression based on network pharmacology. **Methods** The Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) and Traditional Chinese Medicine Integrated Database (TCMID) databases were used to screen out the potential active components and targets of the drug pair. The GeneCard and OMIM databases were used to obtain targets for depression, and the target of drug and disease was obtained. Cytoscape 3.7.1 software was used to draw an interactive network map of the active ingredient target disease. The protein-protein interaction (PPI) network was constructed using the String database. The topology property of the intersection target was analyzed by the Network Analyzer tool of Cytoscape 3.7.1. The plug-in Cluster Maker was used for modular analysis, and the GO target function analysis and KEGG pathway enrichment analysis were performed on the intersection target. **Results** A total of 14 potential active components, 47 corresponding targets, 7678 depression-related targets, and 45 overlapping target sites were screened in the drug pair. The PPI network modular analysis showed that 45 targets were mainly divided into 3 modules. The module 1 target mainly participated in the biological processes such as reaction to estradiol, the reaction to cobalt ions, the positive regulation of neuronal apoptosis, ligand-free exogenous apoptosis signaling pathways and transcription initiation of the RNA polymerase II promoter. Module 2 targets are primarily involved in the biological processes such as adenylate cyclase inhibition of G protein-coupled acetylcholine receptor signaling, phospholipase C activation of G-protein coupled acetylcholine receptor signaling proteins, cholinergic synaptic transmission, and G-protein coupled acetylcholine receptors signaling pathways, exerting antidepressant effects. KEGG pathway analysis is mainly involved in a variety of disease pathways, synaptic pathways and metabolic pathways. **Conclusion** The anti-depression effect of Chaihu (*Radix Bupleuri*) –Baishao (*Radix Paeoniae Alba*) drug pair has multi-component, multi-target and multi-channel mechanism. Among them, it has been proved that ACHE, MAOA, SLC6A4 and MAOB are closely related to the treatment of depression.

Keywords Chaihu (*Radix Bupleuri*); Baishao (*Radix Paeoniae Alba*); depression; drug pair; network pharmacology

(收稿日期: 2019 – 06 – 13; 修回日期: 2019 – 10 – 09)

编辑: 邓 媛