

基于网络药理学研究黄连-吴茱萸干预抑郁症的作用机制[△]

吴明权*,周 许,彭 伟,朱力阳,涂 禾[#](四川省骨科医院制剂中心,四川 成都 610041)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)02-0134-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.02.002

摘要 目的:明确黄连-吴茱萸干预抑郁症的成分(群)及作用靶点,探讨黄连-吴茱萸治疗抑郁症的作用机制。方法:采用中药系统药理学数据库与分析平台,筛选出黄连-吴茱萸潜在活性成分,并在 Swiss Target Prediction 数据库中筛选出活性成分作用靶点。借助基因组注释(Gene Card)数据库,预测和筛选抑郁症疾病相关靶点。采用 Cytoscape 软件,构建“成分-靶点-疾病”网络,同时运用 STRING 数据库平台构建蛋白质相互作用网络。利用 DAVID 平台和 R 语言进行基因本体(gene ontology, GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析。结果:筛选得到黄连-吴茱萸潜在活性成分共 41 个,其中黄连 11 个,吴茱萸 27 个,黄连-吴茱萸共有成分 3 个,通过“成分-靶点-疾病”网络节点分析,进一步得到黄连-吴茱萸干预抑郁有效成分 10 个,主要有小檗碱、 β -谷甾醇、吴茱萸次碱和巴马汀等。黄连-吴茱萸能够通过作用于 PTGS2、ACHE、MAOA、AR、BCHE 及 DRD2 等靶点,调控血清素能突触通路、神经活性配体-受体互作通路、钙信号通路、cAMP 受体通路和 cGMP-PKG 通路等信号转导干预抑郁症。结论:本研究初步阐明了黄连-吴茱萸干预抑郁症的物质基础和作用机制,在一定程度上揭示了黄连-吴茱萸治疗抑郁症的整体性和系统性。

关键词 黄连; 吴茱萸; 抑郁症; 网络药理学

Mechanism of Coptidis Rhizoma and Euodiae Fructus in the Intervention of Depression Based on Network Pharmacology[△]

WU Mingquan, ZHOU Xu, PENG Wei, ZHU Liyang, TU He (Preparation center, Sichuan Provincial Orthopedics Hospital, Sichuan Chengdu 610041, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To identify the components (groups) and targets of coptidis rhizoma and euodiae fructus in the intervention of depression, and explore the mechanism of coptidis rhizoma and euodiae fructus in the treatment of depression. **METHODS:** The potential active components of coptidis rhizoma and euodiae fructus were screened out from traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform. The target of active components was selected in Swiss Target Prediction database. With the help of the Gene Card database, relevant targets for depression diseases were predicted and extracted. Cytoscape software was used to construct “component-target-disease” network, and STRING database platform was used to construct the protein interaction network. Gene Ontology (GO) function enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were performed by using David platform and R language. **RESULTS:** A total of 41 potential active components of coptidis rhizoma and euodiae fructus were extracted, including 11 cases of coptidis rhizoma, 27 cases of euodiae fructus, and 3 cases of coptidis rhizoma and euodiae fructus. Through the analysis of “component-target-disease” network node, 10 active components of coptidis rhizoma and euodiae fructus were further obtained, which mainly included berberine, β -sitosterol, euodiae fructus rutaecarpine and palmatine. By acting on targets of PTGS2, ACHE, MAOA, AR, BCHE and DRD2, coptidis rhizoma and euodiae fructus could regulate the signal transduction of serotonergic synaptic pathway, neuroactive ligand-receptor interaction pathway, calcium signaling pathway, cAMP receptor pathway and cGMP-PKG pathway in the intervention of depression. **CONCLUSIONS:** This study preliminarily clarifies the material basis and mechanism of coptidis rhizoma and euodiae fructus in the intervention of depression, and reveals the integrity and systematicness of coptidis rhizoma and euodiae fructus in the treatment of depression to a certain extent.

KEYWORDS Coptidis rhizoma; Euodiae fructus; Depression; Network pharmacology

[△] 基金项目:四川省科技创新苗子工程资助项目(No. 2019048);国家重点研发计划项目(No. 2018YFC1704504);国家自然科学基金面上项目(No. 81874365)

* 中药师。研究方向:中药基础理论与应用研究。E-mail:18782976939@163.com

[#] 通信作者:主任中药师。研究方向:医院药事管理及医疗机构中药制剂研发。E-mail:297983480@qq.com

抑郁症是一种情感性精神障碍疾病,以情绪低落、思维困难、睡眠障碍、行为异常和意志脆弱等为主要临床表现^[1]。目前,抑郁症呈现高发病率、高致残率和高死亡率等特点^[2],世界卫生组织指出其或将成为继冠心病之后的第二大疾病^[3]。需特别注意的是,在临床上,抑郁亦可多见于强直性脊椎炎、高血压及脑卒中等疾病的伴随症状,并可以作为独立病因加剧疾病的发展^[4-6]。抑郁症归属中医“情志病”“郁症”的范畴,中医文献中多以“癫证”“梅核气”等疾病描述。中医理论认为,抑郁症的病机与肝气郁结,失于疏泄,脾虚致气血升降出入失常密切相关,中医治疗抑郁症,多以辛开苦降治法为基础,强调疏肝理气,最终使肝脏疏泄功能和脾脏升清降浊功能恢复正常。

黄连味苦,性寒,归心、脾、胃、肝、胆、大肠经,具有清热燥湿、泻火解毒的功效。吴茱萸味辛、苦,性热,归肝、脾、胃、肾经,具有散寒止痛、降逆止呕、助阳止泻的功效^[7]。黄连-吴茱萸是左金丸、反左金丸、变通丸、甘露散和戊己丸等方剂的基础配伍,是辛开苦降治法的经典药对。黄连与吴茱萸配伍充分体现了辛开苦降、寒热并用、反佐及制性存用等配伍原则,能够起到调和脾胃、调匀寒热、调节升降、调畅肝脾气机和恢复脾胃运化的作用。黄连-吴茱萸配伍常用于干预肝火上逆、吞酸、泻痢、痞满及暑气等中焦症状。早期临床研究结果显示,部分消化性溃疡患者能够从抗抑郁药的联合治疗中获益^[8]。尤其值得关注的是,临床上常用于治疗胃肠道溃疡的黄连-吴茱萸同样具有干预抑郁症的作用。研究结果表明,吴茱萸碱和小檗碱能够通过增加 5-羟色胺(5-HT)能神经元的受体浓度,对 5-HT 转运体低表达的抑郁症患者具有保护作用^[9]。此外,左金丸乙醇提取物能够显著增加由利血平诱导的抑郁症模型小鼠海马区中单胺类神经递质多巴胺与去甲肾上腺素的水平,同时使纹状体中去甲肾上腺素、多巴胺及 5-HT 水平也能显著增加。在悬尾实验、强迫游泳实验和 5-羟色胺诱导的甩头试验中,黄连-吴茱萸乙醇提取物也被证实具有抗抑郁作用^[10]。目前,黄连-吴茱萸抗抑郁作用机制尚不完全清楚,相关研究多偏重探讨一种药物成分作用于单个靶标,缺乏中药复方治疗疾病的系统性和整体性证据。本研究基于中医整体观念,采用网络药理学理论和方法,对黄连-吴茱萸有效成分-靶点和蛋白质相互作用的网络关系进行探讨,从多成分、多层次、多靶点和多通路作用的角度阐述黄连-吴茱萸治疗抑郁症的作用机制,以期对黄连-吴茱萸干预抑郁症的临床应用及开发利用提供依据。

1 资料与方法

1.1 黄连-吴茱萸化学成分收集和活性成分的筛选

采用中药系统药理学数据库与分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform,TCMSP)^[11](<http://tcmspw.com/tcmsp.php>)获取黄连、吴茱萸的化学成分。输入关键字“黄连”“吴茱萸”,得到黄连和吴茱萸的化学成分信息。中药口服成分(群)需要经过吸收、分布、代谢和排泄(absorption, distribution, metabolism and excretion, ADME)过程才能发挥药效,而口服生物利用度(oral bioavailability, OB)和类药性(drug likeness, DL)是中药成分 ADME 的重要参数指标。利用 TCMSP 数据库设置筛选参数 OB $\geq$ 30%和 DL $\geq$ 0.18,筛选得到黄连、吴茱萸的有效成分。

1.2 有效成分作用靶点和疾病潜在相关靶点的收集

通过 Swiss Target Prediction 数据库(swiss institute of bioinformatics)(<http://www.swisstargetprediction.ch>)预测出黄连、吴茱萸有效成分作用靶点,筛选条件为 Probability>0.5。在 Gene Card 数据库(<https://www.genecards.org/>)中以“depression”“depressive disorder”及“depressive”为关键词,检索与抑郁症疾病相关的靶基因,获得疾病相关靶点。

1.3 网络的构建及基因富集分析

采用软件 Cytoscape 3.2.1 构建黄连、吴茱萸的“成分-靶点”和“蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)”交互网络,并采用内置插件分析网络拓扑参数。采用 DAVID 生物信息数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>)提取多个基因或者蛋白质的生物学信息,同时富集分析得出黄连-吴茱萸干预抑郁症的基因功能和通路。

2 结果

2.1 黄连-吴茱萸有效成分筛选

通过 TCMSP 数据库检索,筛选出具有良好 OB 和 DL 的黄连-吴茱萸潜在有效成分共 41 个,其中黄连 11 个,具体是 berberrubine、epiberberine、(R)-canadine、berlambine、corchoroside A_{qt}、magnograndiolide、palmidin A、palmatine、coptisine、worenine 和 moupinamide;吴茱萸 27 个,分别是 1-methyl-2-undecyl-4-quinolone、1-methyl-2-nonyl-4-quinolone、evocarpine、icosa-11,14,17-trienoic acid methyl ester、24-methyl-31-norlanost-9(11)-enol、5 α -O-(3'-Methylamino-3'-phenylpropionyl)nicotaxine、6-OH-luteolin、evodiamide、fordimine、goshuyamide I、goshuyamide II、gossypetin、gravacridoneshlinrine、N-(2-Methylaminobenzoyl)tryptamine、isorhamnetin、 β -sitosterol、sitosterol、rutaecarpine、rutaevine、rutalidine、1-methyl-2-[(Z)-pentadec-10-enyl]-4-quinolone、1-methyl-2-[(Z)-undec-6-enyl]-4-quinolone、dihydrotutaecarpine、1-methyl-2-pentadecyl-4-quinolone、evodiamine 和 1-(5,7,8-trimethoxy-2,2-dimethylchromen-6-yl)ethanone;黄连-吴茱萸共有成分 3 个,包含 obacunone、quercetin 和 berberine。

2.2 黄连-吴茱萸抗抑郁的潜在作用靶点预测

通过 Swiss Target Prediction 数据库检索并设置筛选条件为 Probability>0.5,共获得与药物成分相关的靶点 51 个。以“depression”“depressive disorder”等作为关键词,检索 Gene Card 数据库,整合获得抑郁症相关的疾病靶点 12 608 个。将黄连-吴茱萸的作用靶点与疾病相关靶点进行交互筛选,获得关键靶点 46 个。

2.3 成分-疾病-关键靶点网络的构建与分析

将黄连和吴茱萸有效成分、作用靶点及疾病相关靶点分别导入 Cytoscape 3.6.1 软件,构建成分-靶点-疾病网络,见图 1。在网络图中,六边形节点代表疾病抑郁症;10 个菱形节点代表黄连-吴茱萸干预抑郁症的有效成分,分别是小檗碱(berberine)、 β -谷甾醇(β -sitosterol)、吴茱萸次碱(rutaecarpine)、巴马汀(palmatine)、24-methyl-31-norlanost-9(11)-enol、6-羟基木犀草素(6-OH-luteolin)、棉花素(gossypetin)、谷甾醇(sitosterol)、表小檗碱(epiberberine)和 R-四氢小檗碱((R)-canadine),黄连贡献 5 个成分,吴茱萸贡献

8 个成分,其中小檗碱为共有活性成分;46 个圆形节点代表疾病和有效成分相关的关键靶点;节点与节点之间的作用关系,即 203 条边。该结果表明黄连-吴茱萸干有效成分作用多个抑郁症相关靶点,呈现多成分、多靶点的作用特点。

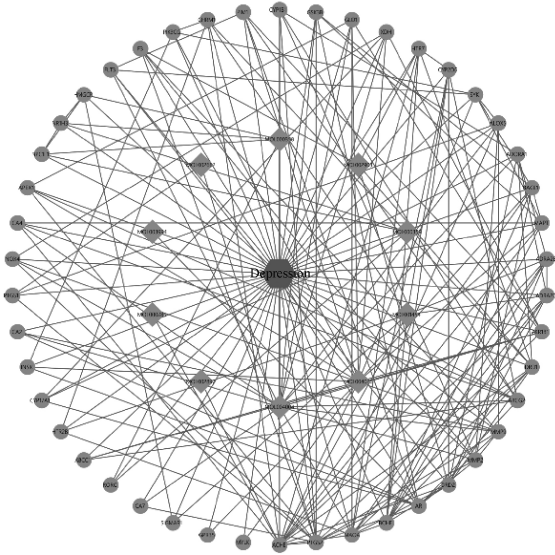


图 1 黄连-吴茱萸干干预抑郁症的“成分-靶点-疾病”网络图
Fig 1 “Component-target-disease” network of coptidis rhizoma and euodiae fructus in the intervention of depression

2.4 PPI 网络的构建

将 46 个黄连-吴茱萸干干预抑郁症作用靶点导入 STRING 数据库中,得出蛋白质之间相互作用网络。通过 Cytoscape 软件进行可视化处理,网络图中圆形节点表示抗抑郁靶点蛋白,边代表各靶点间的相互关系,共包含 43 个节点,有 3 个靶点未发生相互作用,101 个边;图中圆形节点大小和颜色深浅代表靶点 Degree 值,节点越大,颜色由浅至深,表示抗抑郁靶点贡献度越大,反之表示越小,见图 2。结果显示,前列素内环氧化物合成酶 2(prostaglandin endoperoxide synthase 2,PTGS2)、乙酰胆碱酯(acetylcholinesterase,ACHE)、单胺氧化酶 A(monoamine oxidaseA,MAOA)、雄激素受体(androgen receptor,AR)、丁酰胆碱酯酶(butyrylcholinesterase,BCHE)和多巴胺受体 2(dopamine receptor D2,DRD2)等疾病靶点的 Degree 值排名靠前,说明该类靶点是黄连-吴茱萸干干预抑郁症重要的作用靶点。

2.5 基因本体 (gene ontology, GO) 生物功能富集分析和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes,KEGG) 通路富集分析

将黄连-吴茱萸干干预抑郁症靶点导入 DAVID 数据库进行基因功能与通路富集分析,共获得生物过程 (biological process, BP) 101 个,主要涉及多细胞生物过程的调节 (regulation of multicellular organismal process)、生物调节 (biological regulation)、代谢过程 (metabolic process) 等;细胞组成 (cell composition, CC) 23 个,涉及细胞核 (cell nucleus)、内膜系统 (endomembrane system) 和细胞膜 (cell membrane);分子功能 (molecular function, MF) 23 个,包括蛋白质结合 (protein binding) 等,见图 3。利用 DAVID 数据库中 KEGG 进行通路富

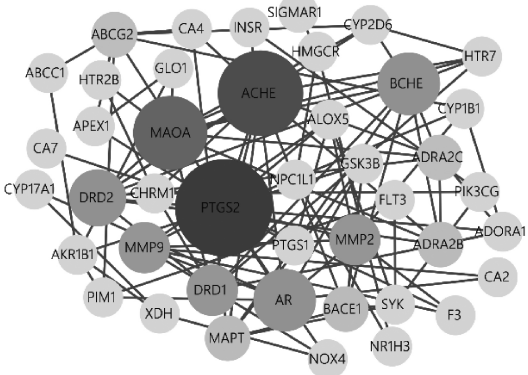


图 2 黄连-吴茱萸干干预抑郁症相关基因的蛋白质相互作用网络
Fig 2 Protein interaction network of coptidis rhizoma and euodiae fructus in the intervention of depression-related genes

集,富集到显著相关通路 20 条。将 P 值由小到大排列,选取前 10 位信号通路,通过 P 值和基因数量来衡量 KEGG 富集程度。黄连-吴茱萸干干预抑郁症的前 10 位信号通路依次是血清素的神经突触通路 (serotonergic synapse)、卵巢类固醇生成通路 (ovarian steroidogenesis)、神经活性配体-受体互作通路 (neuroactive ligand-receptor interaction)、脂肪代谢调控通路 (regulation of lipolysis in adipocytes)、氮代谢通路 (nitrogen metabolism)、环磷酸鸟苷-cGMP 依赖性蛋白激酶通路 (cGMP-PKG signaling pathway)、钙信号通路 (calcium signaling pathway)、胰岛素抵抗通路 (insulin resistance)、癌症信号通路 (pathways in cancer) 和环磷酸腺苷通路 (cAMP signaling pathway),见图 4。

3 讨论

抑郁症发病机制主要涉及到:(1)中枢神经系统中 5-HT 释放减少,突触间隙中浓度降低;(2)多巴胺含量或功能异常及其代谢产物异常;(3)去甲肾上腺素功能变化,包括蓝斑核的改变、去甲肾上腺素的利用及突触前、突触后的受体异常;(4)5-HT、去甲肾上腺素、多巴胺转运体、受体及相关酶的改变;(5)炎症及氧化应激水平升高;(6)脑源性神经营养因子水平低下。目前临床上常用的抗抑郁药主要是通过选择性 5-HT 再摄取抑制、去甲肾上腺素再摄取抑制和调节大脑及外周单胺类递质的代谢酶发挥抗抑郁作用。

本研究采用网络药理学方法对黄连-吴茱萸药对干预抑郁症作用机制进行了初步研究,构建了黄连-吴茱萸“化学成分-靶点-疾病”网络,初步明确了黄连-吴茱萸干干预抑郁症的活性成分(群),主要有小檗碱、 β -谷甾醇、吴茱萸次碱、巴马汀、24-methyl-31-norlanost-9(11)-enol、6-羟基木犀草素、棉花素、谷甾醇、表小檗碱和 R-四氢小檗碱,提示黄连-吴茱萸干干预抑郁症成分具有多成分、多层次、多靶点协同作用的特点。研究结果表明,小檗碱作为黄连和吴茱萸的共有成分,可改善由卵巢摘除或者由外周皮质酮注射导致的抑郁样行为^[12-13],对不同抑郁动物模型均表现出良好的抗抑郁作用,其作用机制与调节大脑内单胺类成分转运及代谢、抗炎、抗氧化作用和提高脑源性神经营养因子水平等方面密切相关^[14]。在强迫游泳实验、

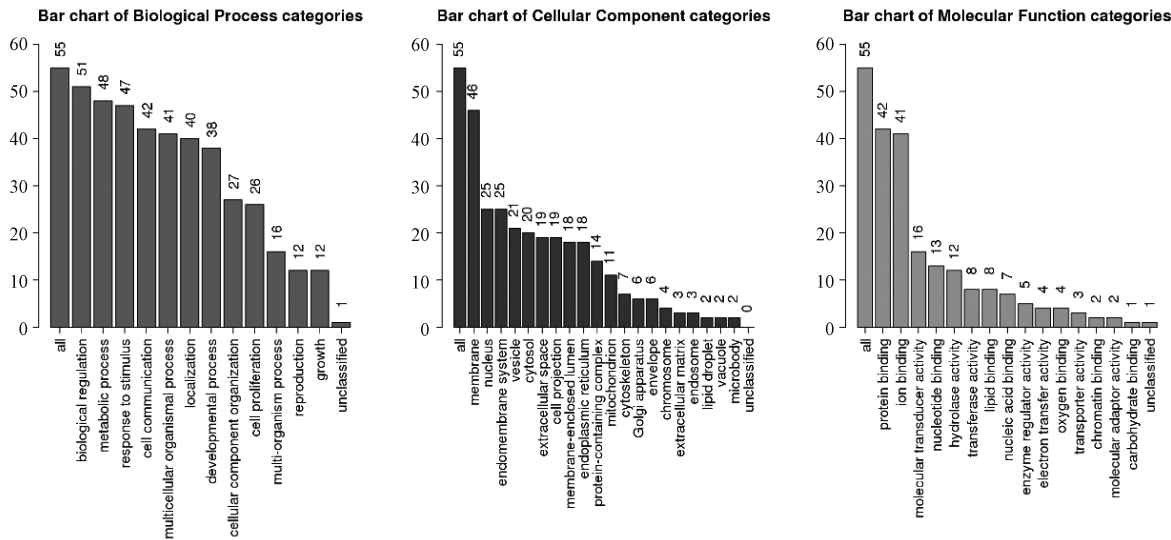


图3 黄连-吴茱萸活性成分干预抑郁靶点的GO生物学过程富集分析

Fig 3 Enrichment analysis of GO biological process of active components of coptidis rhizoma and euodiae fructus in the intervention of depression

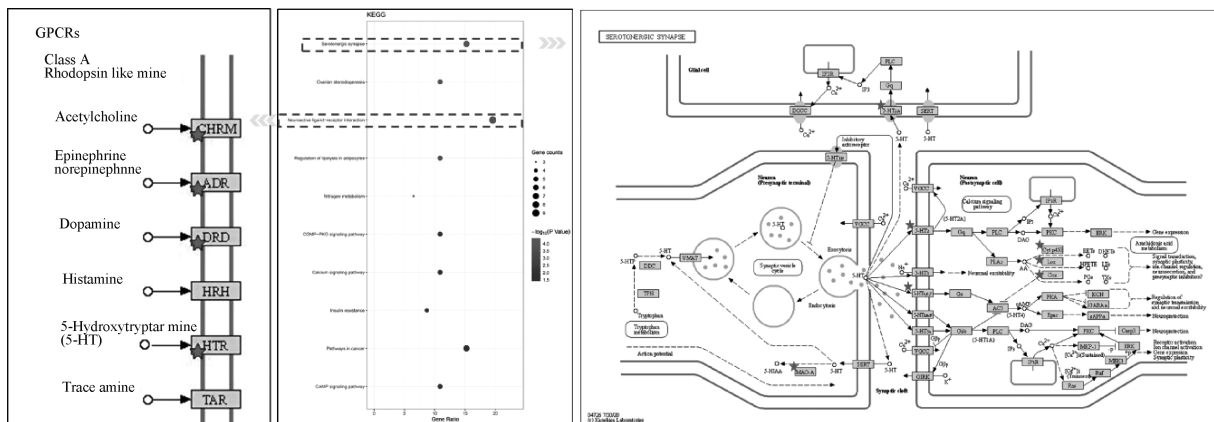


图4 黄连-吴茱萸干预抑郁症KEGG通路富集分析

Fig 4 Enrichment analysis on KEGG pathways of targets from active compounds of coptidis rhizoma and euodiae fructus in the intervention of depression

悬尾实验中,吴茱萸次碱可以减少小鼠的不动时间,增加小鼠海马去甲肾上腺素、纹状体去甲肾上腺素、5-HT 和多巴胺的含量,产生抗抑郁作用^[10];β-谷甾醇可能通过提高 5-HT、去甲肾上腺素和多巴胺等中枢神经递质水平来发挥抗抑郁的作用^[15]。

PPI 网络分析结果显示,黄连-吴茱萸能够通过调控 PTGS2、ACHE、MAOA、AR、BCHE 及 DRD2 等靶点治疗抑郁症。经典的 5-HT 系统和 ACHE 异常是抑郁症发病的重要环节^[16-17]。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]。MAOA 为单胺氧化酶,DRD2 和 DRD4 为多巴胺受体,三者属于单胺类神经递质范畴。MAOA 在单胺类神经递质代谢中起着关键作用,是重要的临床抗抑郁药单胺氧化酶抑制剂的药理学靶点,亦与抑郁症密切相关^[19]。以上结果说明黄连、吴茱萸可通过多成分、多靶点的协同作用而充分发挥抗抑郁的作用,为中药

抗抑郁药效物质基础的探究及潜在药物的研发提供了新线索。此外,KEGG 通路富集分析结果显示,黄连-吴茱萸干预抑郁症的关键基因靶点主要富集在血清素能突触通路、神经活性配体-受体互作通路、钙信号通路、cAMP 受体通路和 cGMP-PKG 通路等。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,提示黄连-吴茱萸药对作用的靶点参与了 Ca^{2+} 信号通路,从而能够抑制 Ca^{2+} 超载引起的能量代谢障碍和神经元损伤^[20]。cGMP 信号传导级联参与神经可塑性,主要下游效应物是 PKG^[21]。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,提示黄连-吴茱萸药对可作用于 cGMP-PKG 信号通路,发挥抗抑郁作用^[22-23]。综合来看,黄连-吴茱萸干预抑郁症具有系统性和整体性的优势。

此外,研究结果显示,抑郁症的发生、发展与微生物-脑-肠轴密切相关,其机制涉及神经内分泌、免疫调节、炎症反应和菌

群代谢产物等多个方面^[24]。通过调节,恢复肠道菌群稳态可以干预焦虑或抑郁行为^[25-27]。另有研究结果表明,抑郁症与紧张所致胃溃疡的症状有一些相似之处,胃溃疡与抑郁症在神经体液系统的病理机制存在高度相关,如氟西汀、阿米替林、米氮平及度洛西汀能通过调节去甲肾上腺素和 5-HT 水平,促进胃溃疡的愈合,减轻胃黏膜出血,该类抗抑郁药对胃溃疡模型都有明显的抗溃疡作用^[28-29]。黄连-吴茱萸乙醇提取物能调节应激性胃溃疡大鼠模型脑组织中去甲肾上腺素、5-HT 及多巴胺等单胺神经递质浓度,通过神经-体液途径发挥抗应激性胃溃疡的作用^[30]。综上所述,基于微生物-脑-肠轴角度,深入探究黄连-吴茱萸干预抑郁症作用机制是一种新的思路,具有可预期的研究价值,有助于建立黄连-吴茱萸干预抑郁症多维证据链。

参考文献

[1] Mendoza J. Circadian insights into the biology of depression: Symptoms, treatments and animal models [J]. Behav Brain Res, 2019, 376: 112186.

[2] Schmitt AB, Bauer M, Volz HP, et al. Differential effects of venlafaxine in the treatment of major depressive disorder according to baseline severity [J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2009, 259 (6): 329-339.

[3] 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.

[4] Xiong X, Wang P, Duan L, et al. Efficacy and safety of Chinese herbal medicine Xiao Yao San in hypertension: A systematic review and meta-analysis [J]. Phytomedicine, 2019, 61: 152849.

[5] 赵佳源, 王小方, 袁荣荣, 等. 逍遥散治疗卒中后抑郁有效性与安全性的系统评价 [J]. 中药药理与临床, 2020, 36 (5): 173-179.

[6] 吴旻, 周正球, 周定华, 等. 丹栀逍遥散加减治疗强直性脊柱炎改善抑郁症状的疗效观察 [J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14 (11): 1571-1574, 1578.

[7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部 [S]. 2020 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 316-318, 178-179.

[8] Sen T, Abdulsalam CA, Pal S, et al. Effect of amitriptyline on gastric ulceration [J]. Fundam Clin Pharmacol, 2002, 16 (4): 311-315.

[9] Hu Y, Ehli EA, Hudziak JJ, et al. Berberine and evodiamine influence serotonin transporter (5-HTT) expression via the 5-HTT-linked polymorphic region [J]. Pharmacogenomics J, 2012, 12 (5): 372-378.

[10] Wang QS, Ding SL, Mao HP, et al. Antidepressant-like effect of ethanol extract from Zuojin Pill, containing two herbal drugs of Rhizoma Coptidis and Fructus Evodiae, is explained by modulating the monoaminergic neurotransmitter system in mice [J]. J Ethnopharmacol, 2013, 148 (2): 603-609.

[11] Ru J, Li P, Wang J, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. J Cheminform, 2014, 6: 13.

[12] Gao W, Deng Z, Liu X, et al. Berberine ameliorates chronic unpredictable mild stress induced depression like behaviors and elevating kelch-like erythroid cell-derived protein with CNC

homology-associated protein 1-nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 antioxidant signaling pathways [J]. Pharmacognosy Magazine, 2018, 14 (56): 371-377.

[13] Shen JD, Ma LG, Hu CY, et al. Berberine up-regulates the BDNF expression in hippocampus and attenuates corticosterone-induced depressive-like behavior in mice [J]. Neurosci Lett, 2016, 614: 77-82.

[14] 孙亚南, 刘敏, 王琪, 等. 小檗碱抗抑郁的研究进展 [J]. 药学报, 2018, 53 (12): 2006-2011.

[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]. Mar Drugs, 2016, 14 (7): 123.

[16] Gargouri B, Bouchard M, Saliba SW, et al. Repeated bifenthrin exposure alters hippocampal Nurr-1/AChE and induces depression-like behavior in adult rats [J]. Behav Brain Res, 2019, 370: 111898.

[17] Wang X, Li P, Ding Q, et al. Observation of Acetylcholinesterase in Stress-induced Depression Phenotypes by Two-photon Fluorescence Imaging in the Mouse Brain [J]. J Am Chem Soc, 2019, 141 (5): 2061-2068.

[18] Leonard BE. Inflammation and depression: a causal or coincidental link to the pathophysiology? [J]. Acta Neuropsychiatr, 2018, 30 (1): 1-16.

[19] Ziegler C, Domschke K. Epigenetic signature of MAOA and MAOB genes in mental disorders [J]. J Neural Transm (Vienna), 2018, 125 (11): 1581-1588.

[20] 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.

[21] Reiersen GW, Guo S, Mastronardi C, et al. cGMP Signaling, Phosphodiesterases and Major Depressive Disorder [J]. Curr Neuropharmacol, 2011, 9 (4): 715-727.

[22] Kleppisch T, Feil R. cGMP Signalling in the Mammalian Brain: Role in Synaptic Plasticity and Behaviour [J]. Handb Exp Pharmacol, 2009 (191): 549-579.

[23] 常泽, 韩振蕴, 曹云松, 等. 基于网络药理学的柴胡-白芍药对抗抑郁作用机制研究 [J]. 中医杂志, 2020, 61 (8): 700-705.

[24] Nobuyuki Sudo. Microbiome, HPA Axis and Production of Endocrine Hormones in the Gut, Microbial Endocrinology: The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease [M]. New York: Springer, 2014: 177-194.

[25] Möhle L, Mattei D, Heimesaat MM, et al. Ly6C^{hi} Monocytes Provide a Link between Antibiotic-Induced Changes in Gut Microbiota and Adult Hippocampal Neurogenesis [J]. Cell Rep, 2016, 15 (9): 1945-1956.

[26] Clarke G, Grenham S, Scully P, et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner [J]. Mol Psychiatry, 2013, 18 (6): 666-673.

[27] Crumeyrolle-Arias M, Jaglin M, Bruneau A, et al. Absence of the gut microbiota enhances anxiety-like behavior and neuroendocrine response to acute stress in rats [J]. Psychoneuroendocrinology, 2014, 42: 207-217.

(下转第 142 页)