

基于网络药理学及体外实验探究黄连阿胶汤治疗抑郁症的机制[△]

程 硕^{1*}, 谭 琰², 丁成成², 陈伟航³, 彭甜甜³, 张亚丽¹, 王雅蕾¹, 张华伟¹, 李海燕¹, 张佳妮¹, 刘肇恒², 王 旭², 华 茜^{2#} (1. 北京中医药大学中医学院, 北京 100029; 2. 北京中医药大学生命科学学院, 北京 100029; 3. 北京中医药大学针灸推拿学院, 北京 100029)



中图分类号 R96;R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)02-0139-08

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.02.003

摘要 目的:探讨黄连阿胶汤治疗抑郁症的机制。方法:通过中药系统药理学数据库与分析平台等对黄连阿胶汤的有效成分及靶点进行筛选,使用 Cytoscape 软件建立成分-疾病靶点图,基于 STRING 平台建立交集靶点的蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)图,基于 DAVID 平台进行基因本体(GO)功能富集分析及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析,基于 AutoDock 软件进行分子对接。体外实验,取皮质酮造模的 PC12 细胞,给予槲皮素、黄芩素,检测细胞活性以及相关靶蛋白的表达情况。结果:从黄连阿胶汤中共筛选出抗抑郁的活性成分 73 种,涉及 577 个靶点,其中 283 个靶点与抑郁症相关。槲皮素、黄芩素和 β -谷甾醇等活性成分可能会发挥重要作用。PPI 结果显示,信号转导及转录激活因子 3、血管内皮生长因子 A、白细胞介素(IL)1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)和蛋白激酶 B1 是黄连阿胶汤治疗抑郁症的核心靶点。分子对接结果显示,靶点与有效成分之间有着良好的结合能力。GO 和 KEGG 富集分析结果显示,283 个靶点涉及缺氧反应、突触后膜和质膜,以及缺氧诱导因子(HIF)1、TNF 和环磷酸腺苷(cAMP)等信号通路。体外实验结果表明,槲皮素、黄芩素可以有效改善皮质酮对 PC12 细胞的凋亡率,降低炎症因子的表达等。结论:经过网络药理学的预测及体外实验的验证,黄连阿胶汤可通过 HIF-1、TNF 和 cAMP 等信号通路调节炎症因子、细胞因子及氧化应激反应等治疗抑郁症。

关键词 黄连阿胶汤;网络药理学;抑郁症;体外实验

Mechanism of Huanglian Ejiao Decoction in the Treatment of Depression Based on Network Pharmacology and *in vitro* Experiments[△]

CHENG Shuo¹, TAN Yan², DING Chengcheng², CHEN Weihang³, PENG Tiantian³, ZHANG Yali¹, WANG Yalei¹, ZHANG Huawei¹, LI Haiyan¹, ZHANG Jiani¹, LIU Zhaocheng², WANG Xu², HUA Qian² (1. School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. School of Life Sciences, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 3. School of Acupuncture-Moxibustion and Tuina, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the mechanism of Huanglian Ejiao decoction in the treatment of depression. **METHODS:** Effective components and targets of Huanglian Ejiao decoction were screened through Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform and other database. Component-disease-target network was established by Cytoscape. Protein-protein interaction (PPI) of intersection targets was established based on STRING platform. Gene ontology (GO) functional enrichment analysis and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were performed based on DAVID platform. AutoDock software was used for the molecular docking. *In vitro* experiments, the PC12 cell model was administered with quercetin and baicalein, cell activity and expression of related target proteins were detected. **RESULTS:** A total of 73 antidepressant active ingredients were screened from Huanglian Ejiao decoction, including 577 targets, of which 283 targets were related to depression. Active ingredients such as quercetin, baicalein and beta-sitosterol may play an important role. PPI results showed that signal transducer and activator of transcription 3, vascular endothelial growth factor A, interleukin (IL) 1 β , IL-6, tumor necrosis factor (TNF) and protein kinase B1 were the core targets of Huanglian Ejiao decoction in the treatment of depression. Molecular docking results showed that there was a good binding ability. GO and KEGG

[△] 基金项目:国家自然科学基金项目(No. 81973690)

* 硕士研究生。研究方向:中西医结合防治阿尔茨海默病。E-mail: 1812247481@qq.com

通信作者:教授。研究方向:中西医结合防治脑病研究。E-mail: hqianz@163.com

enrichment analysis showed that 283 targets were involved in hypoxia response, postsynaptic membrane and plasma membrane, as well as signal pathways such as hypoxia inducible factor (HIF) 1, TNF and cyclic adenosine monophosphate (cAMP). Results of *in vitro* experiments showed that quercetin and baicalein could effectively improve the apoptosis rate of PC12 cells and reduce the expression of inflammatory factors. CONCLUSIONS: After the prediction of network pharmacology and verification of *in vitro* experiments, Huanglian Ejiao decoction can treat depression by regulating inflammatory factors, cytokines and oxidative stress through HIF-1, TNF, cAMP and other signaling pathways.

KEYWORDS Huanglian Ejiao decoction; Network pharmacology; Depression; *In vitro* experiments

黄连阿胶汤出自《伤寒论》,为安神剂-交通心肾剂,具有心肾交合、水升火将、滋阴泄火的功效,可用于抑郁症的治疗。网络药理学通过建立靶点、疾病、药物成分之间的相互作用关系图,从整体性和系统性2个方面认识疾病的本质,这与中药的整体观、辨证论治原则相一致。本研究基于网络药理学理论,对黄连阿胶汤治疗抑郁症的作用机制进行探讨,然后基于PC12细胞进行验证。

1 资料与方法

1.1 网络药理学

1.1.1 黄连阿胶汤有效成分及靶点获取:黄连阿胶汤的主要成分为黄连、黄芩、芍药、阿胶和鸡子黄。利用中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)、中药综合数据库、中药与化学成分数据库对5种药物进行有效成分及靶点的检索,将口服生物利用度(OB)≥30%和类药性(DL)≥0.18作为筛选条件对其进行筛选,基于Uniprot数据库获取靶点官方基因名。

1.1.2 抑郁症相关靶点的获取:以“Depression”为关键词输入至人类孟德尔遗传综合数据库、DrugBank、GeneCards、治疗靶点数据库及Pharmgkb等数据库中获取相关靶点, GeneCards数据库获得的靶点以相关性评分≥10分作为筛选条件^[1]。将黄连阿胶汤的靶点与抑郁症的靶点输入Venn平台中,获取交集靶点。

1.1.3 “药物-成分-靶点”网络图的构建:将黄连阿胶汤中的有效成分、作用靶点输入Cytoscape 3.7.2软件中,基于Network Analyzer功能,构建药物成分与靶点之间的网络图。

1.1.4 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络图的构建及核心靶点的筛选:将交集靶点输入平台STRING中,物种设定为“Homo sapiens”,最低互动得分设置为0.4,得到PPI图。利用软件Cytoscape 3.7.2对结果进行分析,以Average Shortest Path Length、Betweenness Centrality、Closeness Centrality和Degree中位数作为筛选条件筛选核心靶点^[2]。通过GEO数据库中GSE12654与GSE76826芯片分析核心靶点在抑郁症患者体内的表达情况。

1.1.5 京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析与京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析:将交集靶点输入到DAVID平台中,物种设置为“Human”,进行GO及KEGG富集分析。

1.1.6 分子对接:基于软件AutoDockTools 1.5.6,对前10个有效成分和前10个核心靶点进行分子对接。基于PyMol软件获取对接模型图。

1.2 体外实验

1.2.1 仪器:QuantStudio™ 3型荧光定量PCR仪(美国

Agilent公司);Series II WJ型细胞培养箱(美国Thermofisher公司);Allegra V-15R型离心机(美国Beckman Coulter公司)。

1.2.2 药品与试剂:黄连阿胶汤药材取自北京同仁堂有限公司,其中黄连12 g(批号:20220905),黄芩6 g(批号:22060401),芍药6 g(批号:22012402),阿胶9 g(批号:22031402),鸡子黄2枚。将药物用水浸泡30 min,然后煎煮1 h进行过滤,药渣加水继续煎煮30 min,进行过滤,然后合并滤液进行浓缩,加入鸡子黄,将药液浓缩至2 g/mL。多皮质酮(CORT,HPLC≥98%)、槲皮素(HPLC≥98%)、黄芩素(HPLC≥98%)购自上海源叶生物科技有限公司。RPMI-1640培养基(#R8758)购自美国Sigma公司。CCK8试剂盒(#HY-K0301)购自美国MedChemExpress公司。

1.2.3 细胞培养:将PC12细胞置于37℃、5%的CO₂培养箱中培养24 h,培养基为RPMI-1640培养基,其中添加10%热灭活的胎牛血清、5%马血清和1%的青霉素/链霉素。

1.2.4 分组与给药:将细胞分为空白组、模型组、槲皮素组以及黄芩素组。模型组、槲皮素组以及黄芩素组加入终浓度为200 μmol/L的CORT培养基溶液,空白组加入等体积细胞培养基。各组培养3 h后,槲皮素组和黄芩素组分别加入60 μmol/L的槲皮素和80 μmol/L的黄芩素,继续培养12 h后进行后续实验。

1.2.5 细胞活性测量:CCK8试剂盒用于测试细胞的活性。将细胞以5×10⁴个/孔的密度种植于96孔板中,培养24 h,然后每孔添加CCK8溶液10 μL,继续培养1 h,测定其活性。

1.2.6 实时定量聚合酶链反应:将细胞用磷酸盐缓冲液(PBS)进行清洗,加入裂解液,离心后获得RNA沉淀,测定RNA的浓度与完整性,然后将RNA反转录成cDNA,以便进行扩增。实验中内参为甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)。

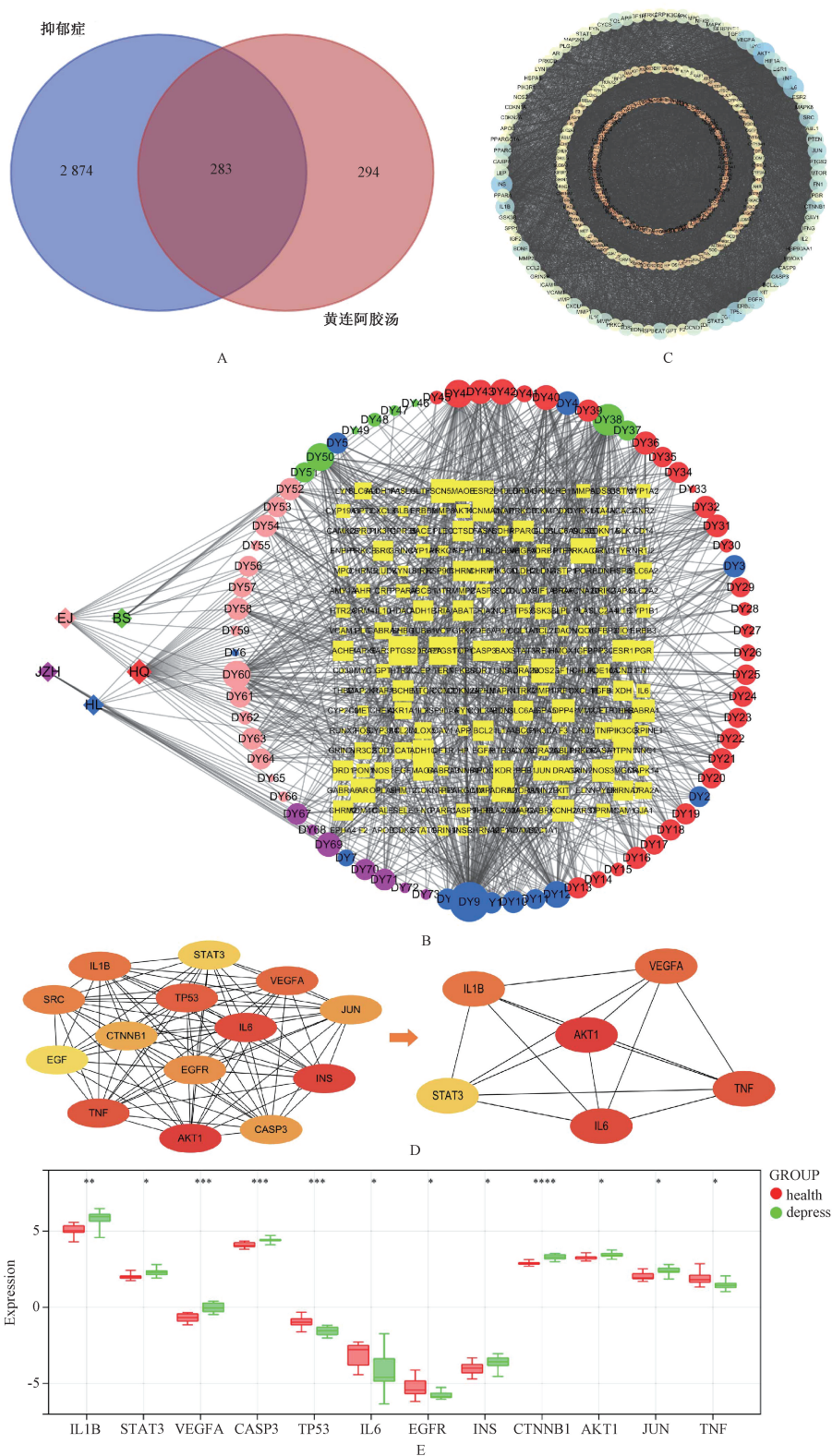
1.2.7 统计学方法:使用Graphpad prism 8.0.2软件对数据进行分析,结果以3次实验数据的 $\bar{x} \pm s$ 表示。对统计结果进行方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 网络药理学

2.1.1 黄连阿胶汤有效成分的筛选:通过检索及筛选,共得到有效成分73种,其中黄连12种,黄芩36种,白芍8种,鸡子黄5种,阿胶16种,其中谷甾醇(sitosterol)、β-谷甾醇(beta-sitosterol)为白芍与黄芩的共有成分,表小檗碱(epiberberine)、黄连碱(coptisine)为黄连与黄芩的共有成分。共得到靶点577个。

2.1.2 疾病靶点的筛选:对数据库进行筛选获得抑郁症靶点3 157个,黄连阿胶汤与抑郁症的交集靶点283个,见图1(A)。



A. 药物-疾病靶点交集; B. 成分-疾病靶点图; C. PPI图; D. 核心靶蛋白相互作用图; E. 核心靶点临床表达差异
A. drug-disease target intersection; B. component-disease target; C. PIP; D. interaction of core target protein; E. different clinical expression of core targets

图1 黄连阿胶汤治疗抑郁症的核心靶点筛选

Fig 1 Screening of core targets of Huanglian Ejiao decoction in the treatment of depression

2.1.3 “药物-成分-靶点”网络图构建:“药物-成分-靶点”网络图共有 361 个节点,1 077 条边,形状越大表示连接度越高;

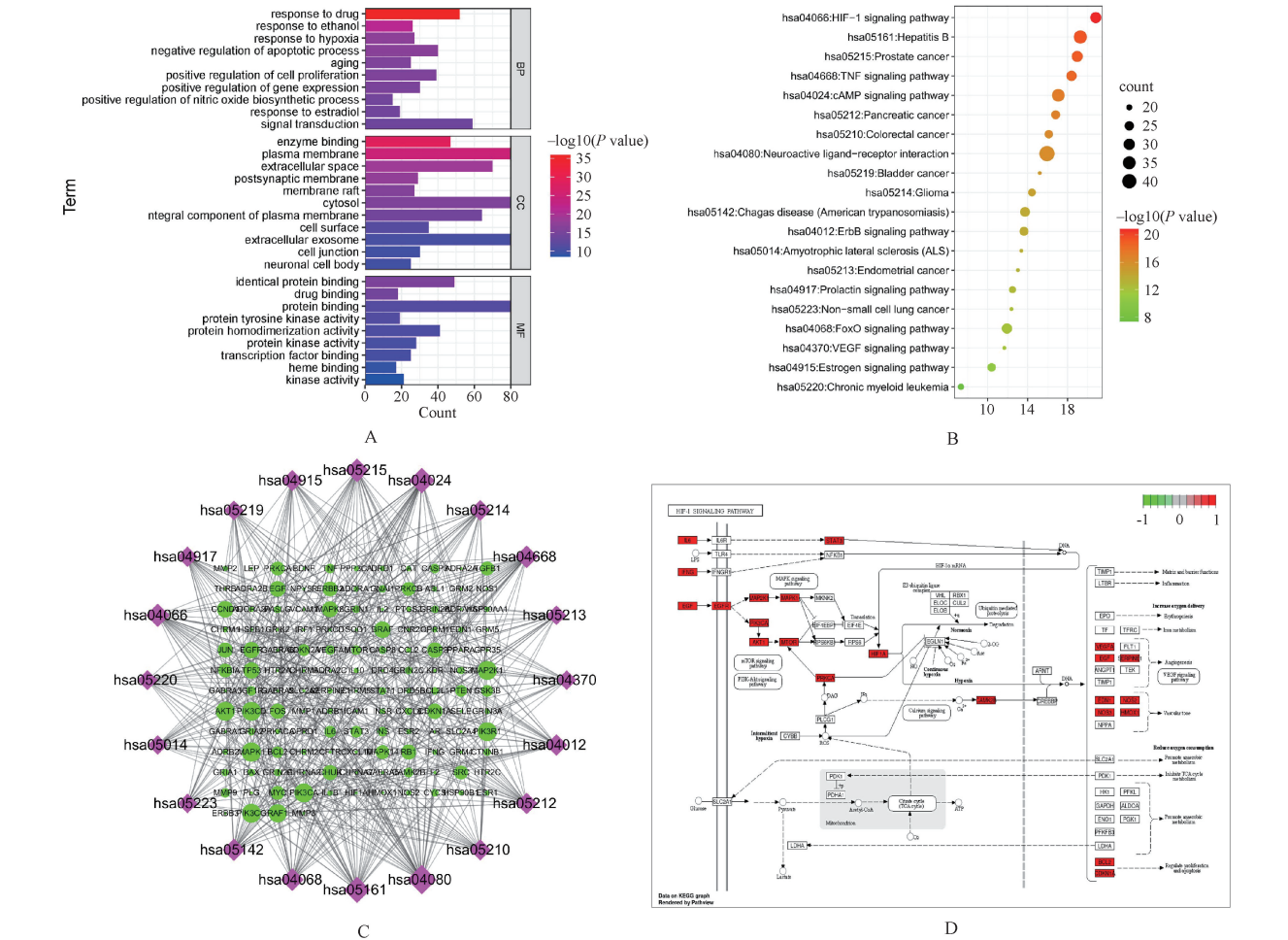
槲皮素及黄芩素连接的靶点最多,见图 1(B)。

2.1.4 PPI 网络图的构建及核心靶点的筛选:PPI 网络共有 280 个节点,6 181 条边,见图 1(C)。对 PPI 图进行 4 次筛选得到核心靶点 5 个,见图 1(D),分别为白细胞介素(IL)1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)、血管内皮生长因子 A(VEGFA)和信号转导及转录激活因子 3(STAT3),主要涉及炎症因子、功能生长因子等。通过 GEO 数据库对核心靶点的表达进行分析,见图 1(E),核心靶点的表达均具有显著性差异。

2.1.5 GO 和 KEGG 富集分析:GO 功能富集分析主要涉及缺

氧反应、突触后膜和质膜等。KEGG 通路富集分析主要涉及缺氧诱导因子(HIF)1、TNF 和环磷酸腺苷(cAMP)信号通路等,见图 2(A—B)。通路之间并非相互独立,不同通路之间拥有共同靶点,见图 2(C)。图 2(D)为 HIF-1 信号通路示意图,涉及上游信号 IL-6、表皮生长因子(EGF)以及下游信号 VEGFA、一氧化氮合酶(NOS3)等。

2.1.6 分子对接结果:共得到 100 组配体-受体结果,见图 3(A)。所有的结合能均<-5 kJ/mol,66 组结合能<-21 kJ/mol,占 66%。此对接结果可以为今后药物的筛选提供支撑。



A. GO 富集分析柱状图;B. KEGG 富集分析气泡图;C. 靶点-通路图;D. HIF-1 信号通路

A. histogram of GO enrichment analysis; B. bubble plot of KEGG enrichment analysis; C. target-pathway network diagram; D. HIF-1 signal pathway

图 2 黄连阿胶汤治疗抑郁症的核心靶点分析

Fig 2 Analysis on core targets of Huanglian Ejiao decoction in the treatment of depression

2.2 体外实验

2.2.1 皮质酮、黄连阿胶汤对细胞活性的影响:本研究设置 4 种不同浓度的皮质酮对细胞进行刺激,如图 4(A)所示,随着皮质酮浓度的升高,细胞活性逐渐降低,当皮质酮浓度为 200 μ mol/L 时,细胞活性为 63%,因此本研究选择该浓度进行后续的实验。由图 4(B—C)可知,当槲皮素及黄芩素的浓度分别低于 60 μ mol/L 和 80 μ mol/L 时对细胞活性无影响,本研究选择该浓度进行后续实验。

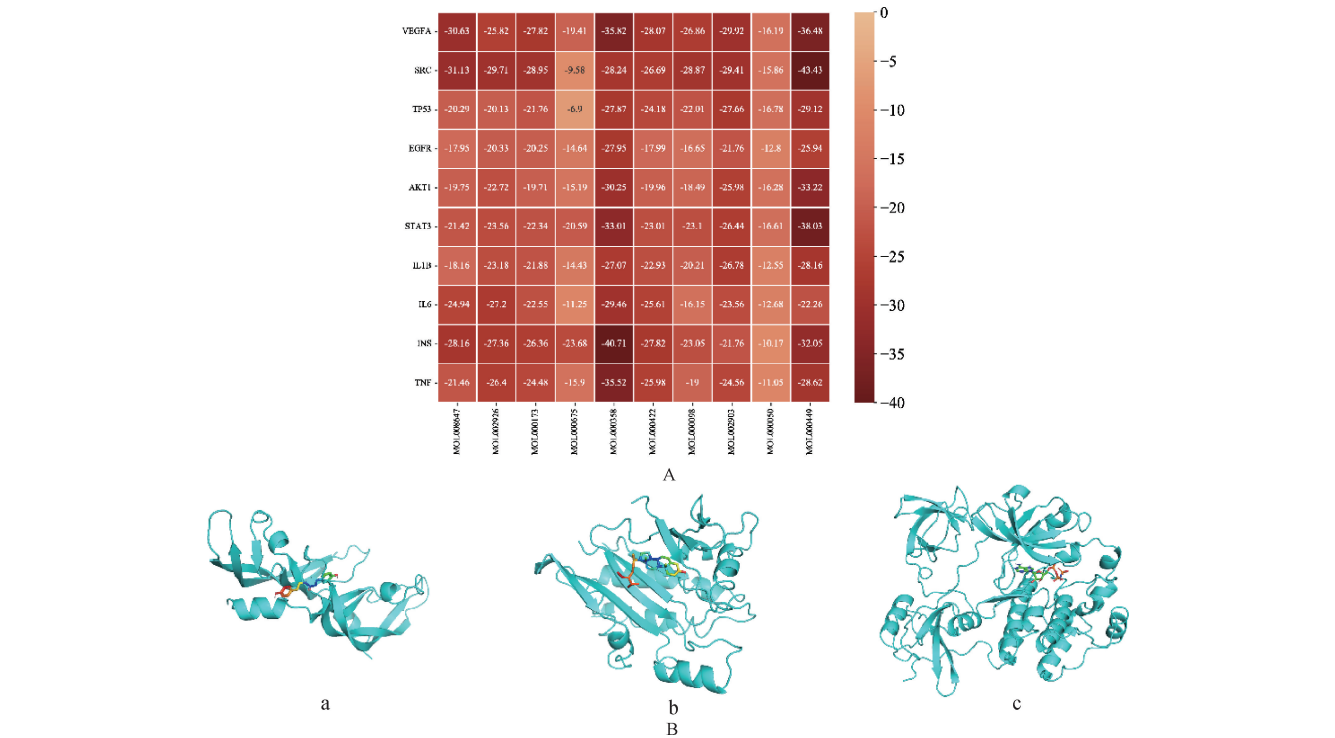
2.2.2 黄连阿胶汤对 PC12 细胞活性及核心靶点表达的影响:与 CORT 组相比,槲皮素组和黄芩素组细胞活性均有所改

善,差异均有统计学意义($P<0.05$),说明槲皮素及黄芩素能够有效改善皮质酮对 PC12 细胞的损伤,见图 5(A)。与对照组相比,CORT 组可使炎症因子 IL-1 β mRNA、IL-6 mRNA 和细胞因子 STAT3 mRNA 表达水平升高,差异均有统计学意义($P<0.05$),而槲皮素、黄芩素能够逆转这种趋势,见图 5(B—D)。

3 讨论

3.1 黄连阿胶汤治疗抑郁症的理论基础

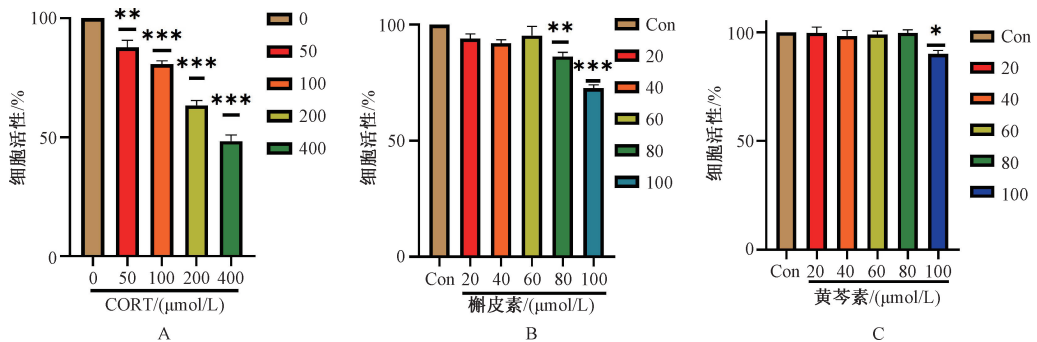
抑郁症属于中医学“郁症”“脏燥”和“百合病”等范畴,其病因主要为气机郁滞、气血阴阳失调等,主要表现为肝肾阴亏、阴虚内热,导致神明失养,产生焦虑及抑郁的精神症状。因此,



A. 分子对接结合能热图 (单位: kJ/mol); B. 分子对接示意图 (a. N-反式-阿魏酰基酪胺与 VEGFA; b. β -谷甾醇与 INS; c. 豆甾醇与 SRC)
A. binding energy heatmap for molecular docking (Unit: kJ/mol); B. schematic diagram of molecular docking
(a. moupinamide and TNF; b. beta-sitosterol and INS; c. stigmasterol and SRC)

图 3 小分子配体与大分子受体的分子对接

Fig 3 Docking of small molecule ligands to macromolecular receptors



A. CORT; B. 槲皮素; C. 黄芩素; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

A. CORT; B. quercetin; C. baicalein; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

图 4 不同单体对细胞活性的影响

Fig 4 Effects of monomers on cell viability

国医大师阮士怡认为可以通过“滋阴补肾”对抑郁症进行治疗^[3-4]。黄连阿胶汤中, 味苦的黄连与黄芩能够泄心火, 使心气下交于肾, 达到除阳目的^[5]; 其他 3 味药白芍、阿胶和鸡子黄能够滋肾阴, 使肾水上济于心, 达到补阴的目的; 所有药物合用, 心肾交合, 水升火降, 滋阴泻火, 正与抑郁症的病因相克, 故在临床中黄连阿胶汤治疗抑郁症取得了良好的效果。

3.2 黄连阿胶汤治疗抑郁症的成分分析

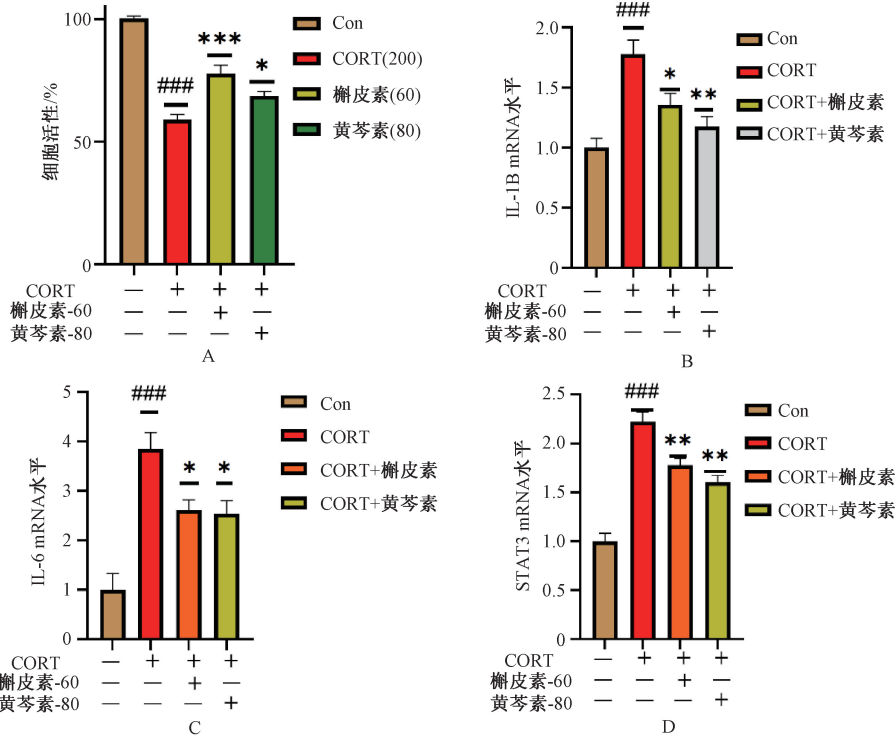
由成分-靶点通路图可知, 槲皮素及黄芩素可能在黄连阿胶汤治疗抑郁症中发挥重要作用。槲皮素作为黄连的主要成分之一, 具有抗氧化、抗炎和神经保护等作用。有研究结果表明, 槲皮素可以改善模型小鼠的抑郁样行为, 提高海马区脑因子 1、脑源性神经营养因子 (BDNF) 等表达水平, 增强神经细胞

的可塑性^[6]。Mehta 等^[7]研究了槲皮素对抑郁模型小鼠大脑内氧化应激及神经炎症的影响, 结果表明, 槲皮素可以显著降低海马区氧化应激及神经炎症, 减轻抑郁症状。

黄芩素具有抗氧化应激、抗炎和促进神经保护因子表达等多种药理作用, 对神经系统疾病具有良好的预防及治疗作用^[8-9]。Xiong 等^[10]研究了黄芩素对抑郁动物的治疗作用, 结果发现通过注射黄芩素, 可以显著降低小鼠强迫游泳实验与悬尾试验的不动时间, 逆转海马细胞外 BDNF 表达水平的降低, 加强神经可塑性。

3.3 黄连阿胶汤治疗抑郁症的靶点分析

由 PPI 图可知, 黄连阿胶汤治疗抑郁症的核心靶点主要包括 IL-1 β 、IL-6、STAT3、蛋白激酶 B (Akt) 1、TNF 和 VEGFA。其



A. 槲皮素及黄芩素对细胞的活性影响;B—D. 槲皮素及黄芩素对 IL-1 β 、IL-6 及 STAT3 表达的影响

A. effects of quercetin and baicalein on activity of model cells; B-D. effects of quercetin and baicalein on expression of IL-1 β , IL-6 and STAT3

图5 槲皮素和黄芩素对细胞活性及靶点表达的影响

Fig 5 Effects of quercetin and baicalein on cell activity and target expression

中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF 属于炎症因子,有研究结果表明,在抑郁症中,炎症反应会激活 HPA 轴,HPA 轴的刺激会导致促炎因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的释放^[11]。Köhler 等^[12]对抑郁症患者及健康患者的细胞因子及趋化因子进行统计回顾及 Meta 分析,结果表明,与健康者相比,抑郁症患者体内 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平显著增加,说明炎症因子与抑郁症密切相关。

Akt1 作为磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)通路下游的产物,与抑郁症密切相关^[13]。Akt1 以性别特异性的方式影响焦虑样行为,Akt1KO 雄性小鼠增加了焦虑样行为^[14]。PIK3CA-Akt1 信号通路的激活在抑郁的嗅球切除大鼠模型中发挥抗抑郁样作用^[15]。有研究结果表明,Akt 可以调节抗抑郁药的功能,并有助于突触可塑性和神经传递的形成^[9]。

STAT3 在 5-羟色胺能神经元系统中起着至关重要的作用,是控制情绪反应的分子介质^[16]。STAT3 的激活可以反映与神经功能相关的上游调节因子的作用,包括生长因子、激素和内源性大麻素等^[17]。Kwon 等^[18]的研究结果发现,小胶质细胞中 STAT3 的功能障碍增强了巨噬细胞集落刺激因子对神经功能的作用,并通过抗抑郁途径上调 BDNF 表达,从而减轻了与抑郁相关的行为。

VEGFA 是一种多功能生长因子^[19]。有研究结果表明,VEGFA 在神经保护和神经发生过程中发挥重要作用,并且可能参与某些神经系统疾病的发病机制^[20]。Cui 等^[21]研究了抑郁模型大鼠海马组织和血清中 VEGFA 的表达变化,结果表明,其海马区及外周血的 VEGFA mRNA 和蛋白的表达均降低,揭示 VEGFA 的下调参与大鼠抑郁症的病理过程。

3.4 黄连阿胶汤治疗抑郁症的通路分析

由 KEGG 通路富集分析可知,黄连阿胶汤通过多条通路对抑郁症进行治疗,主要涉及 HIF-1、TNF 和 cAMP 信号通路。

HIF-1 信号通路是维持氧平衡的重要通路,与其他通路交叉,形成细胞低氧应答的特异性和多样性。Li 等^[22]研究了 FG-4592 对抑郁的治疗作用,结果表明,FG-4592 可以通过 HIF-1 介导的神经发生与突触可塑性改善大鼠的抑郁样行为。TNF 是炎症的重要通路,其中 TNF- α 可以破坏血脑屏障,使得小鼠出现抑郁样行为^[23-24]。Xu 等^[25-26]从小胶质细胞的激活与神经炎症 2 个方面研究了牛蒡子苷元(Arctigenin)对抑郁的治疗作用,结果表明,慢性不可预测轻度应激通过激活小胶质细胞 TNF- α /TNF 受体 1(TNFR1)信号通路、增加核因子 κ B 的磷酸化和核转位以及诱导炎症使得小鼠出现抑郁样行为,而 Arctigenin 可以有效逆转这种趋势并减少炎症引起的抑郁样行为。cAMP 是研究最早、最为深入的抗抑郁信号转导通路。Fujita 等^[27]研究了抑郁症患者使用 5-羟色胺再摄取抑制剂前后大脑中 cAMP 信号传导的变化,结果表明,未服药的患者表现出 cAMP 级联反应活性显著降低,2 个月的 5-羟色胺再摄取抑制剂治疗显著增加了 cAMP 活性。

通过以上分析,本研究推测黄连阿胶汤可能通过调节氧化应激、炎症因子和神经营养因子对抑郁症产生治疗作用,见图 6。

综上所述,网络药理学和体外实验结果表明,黄连阿胶汤通过多成分、多靶点和多途径的协同作用来缓解抑郁症。本研究推测黄连阿胶汤可能通过 HIF-1 通路、TNF 通路和 cAMP 通路,IL-1 β 、IL-6、TNF、Akt1 和 STAT3 靶点调节氧平衡、炎症因

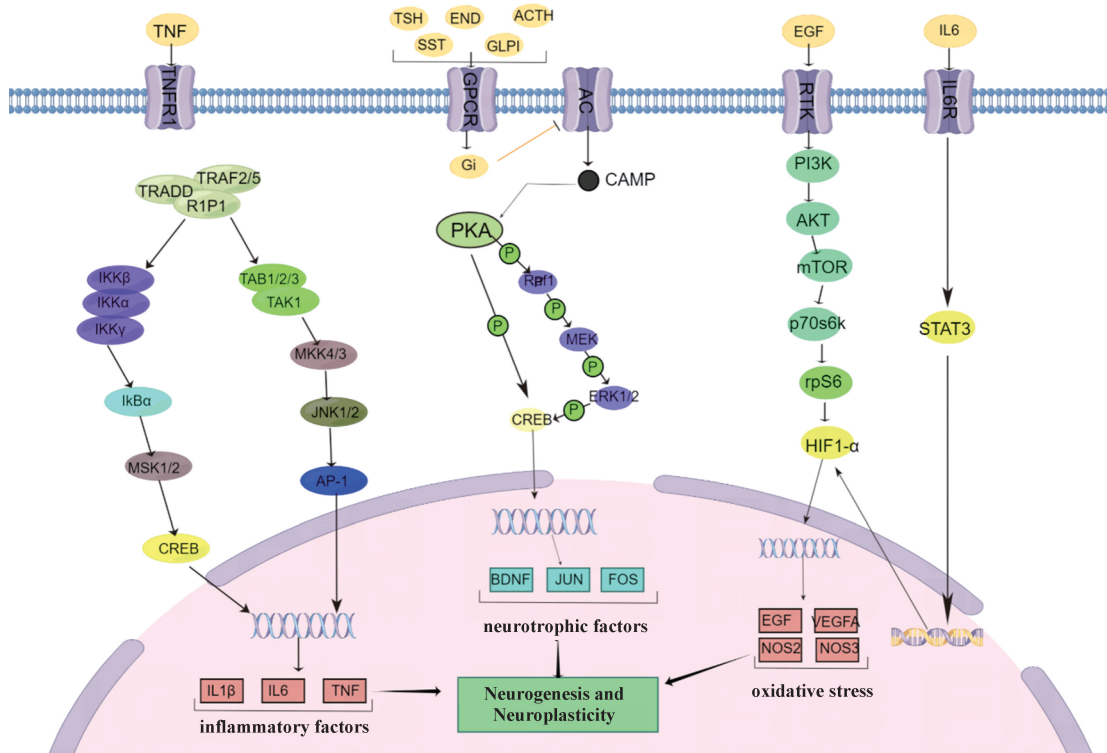


图 6 黄连阿胶汤治疗抑郁症的机制图

Fig 6 Mechanism diagram of Huanglian Ejiao decoction in treating depression

子和神经营养因子,从而对抑郁症发挥治疗作用。本研究揭示了黄连阿胶汤治疗抑郁症的作用机制,为中医药的进一步应用提供了基础。

参考文献

- [1] 陈思韵, 冯钟文, 庞丽君, 等. 基于网络药理学探究积雪草酸抗酒精性肝炎的作用机制[J]. 中国药理学通报, 2021, 37(8): 1145-1151.
- [2] 于森, 李佳鑫, 辛国松, 等. 基于网络药理学和分子对接的文殊兰抗肿瘤作用机制研究[J]. 中草药, 2021, 52(11): 3321-3330.
- [3] 刘佳, 岳利峰, 赵振海, 等. 从肾论治老年抑郁症的理论探讨[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(10): 4333-4335.
- [4] 程坤, 张军平, 阮士怡. 阮士怡辨治老年抑郁症经验[J]. 中医杂志, 2017, 58(13): 1097-1099.
- [5] 潘琳琳, 金坤, 孙君艺, 等. 国医大师张志远经方治疗神志病医案举隅[J]. 江苏中医药, 2019, 51(2): 60-62.
- [6] GUAN Y C, WANG J M, WU X H, et al. Quercetin reverses chronic unpredictable mild stress-induced depression-like behavior in vivo by involving nuclear factor-E2-related factor 2[J]. Brain Res, 2021, 1772: 147661.
- [7] MEHTA V, PARASHAR A, UDAYABANU M. Quercetin prevents chronic unpredictable stress induced behavioral dysfunction in mice by alleviating hippocampal oxidative and inflammatory stress[J]. Physiol Behav, 2017, 171: 69-78.
- [8] ZHANG X, DU L D, ZHANG W, et al. Therapeutic effects of baicalein on rotenone-induced Parkinson's disease through protecting mitochondrial function and biogenesis[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 9968.
- [9] GUO L T, WANG S Q, SU J, et al. Baicalin ameliorates neuroinflammation-induced depressive-like behavior through inhibition of

- toll-like receptor 4 expression via the PI3K/AKT/FoxO1 pathway[J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1): 95.
- [10] XIONG Z, JIANG B, WU P F, et al. Antidepressant effects of a plant-derived flavonoid baicalein involving extracellular signal-regulated kinases cascade[J]. Biol Pharm Bull, 2011, 34(2): 253-259.
- [11] SONALI S, RAY B, Ahmed Tousif H, et al. Mechanistic Insights into the Link between Gut Dysbiosis and Major Depression: An Extensive Review[J]. Cells, 2022, 11(8):1362.
- [12] KÖHLER C A, FREITAS T H, MAES M, et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies[J]. Acta Psychiatr Scand, 2017, 135(5): 373-387.
- [13] GOUVEA E S, OTA V K, NOTO C, et al. Gene expression alterations related to mania and psychosis in peripheral blood of patients with a first episode of psychosis[J]. Transl Psychiatry, 2016, 6(10): e908.
- [14] WONG H, LEVENGA J, LAPLANTE L, et al. Isoform-specific roles for AKT in affective behavior, spatial memory, and extinction related to psychiatric disorders[J]. Elife, 2020, 9: e56630.
- [15] JI Y, LUO J, ZENG J, et al. Xiaoyao Pills ameliorate depression-like behaviors and oxidative stress induced by olfactory bulbectomy in rats via the activation of the PI3CA-AKT1-NFE2L2/BDNF signaling pathway[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 643456.
- [16] REISINGER S N, SIDEROMENOS S, HORVATH O, et al. STAT3 in the dorsal raphe gates behavioural reactivity and regulates gene networks associated with psychopathology[J]. Mol Psychiatry, 2021, 26(7): 2886-2899.
- [17] HIXSON K M, COGSWELL M, BROOKS-KAYAL A R, et al. Evidence for a non-canonical JAK/STAT signaling pathway in the synthesis of the brain's major ion channels and neurotransmitter receptors[J]. BMC Genomics, 2019, 20(1): 677.

[18] KWON S H, HAN J K, CHOI M, et al. Dysfunction of microglial STAT3 alleviates depressive behavior via neuron-microglia interactions[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42(10): 2072-2086.

[19] SEDLÁŘ A, TRÁVNÍČKOVÁ M, MATĚJKA R, et al. Growth factors VEGF-A165 and FGF-2 as multifunctional biomolecules governing cell adhesion and proliferation[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 1843.

[20] GEISELER S J, MORLAND C. The janus face of VEGF in stroke[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(5): 1362.

[21] CUI J, GONG C Q, CAO B R, et al. MicroRNA-27a participates in the pathological process of depression in rats by regulating VEGFA[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(5): 4349-4355.

[22] LI G F, ZHAO M, CHENG X, et al. FG-4592 improves depressive-like behaviors through HIF-1-mediated neurogenesis and synapse plasticity in rats[J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(2): 664-675.

[23] CHENG Y Y, DESSE S, MARTINEZ A, et al. TNF α disrupts blood brain barrier integrity to maintain prolonged depressive-like behavior in mice[J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 69: 556-567.

[24] QIAN Z, WANG S L, TAO W W, et al. Effects of Jiaotaiwan on depressive-like behavior in mice after lipopolysaccharide administration[J]. *Metab Brain Dis*, 2017, 32(2): 415-426.

[25] XU X, ZENG X Y, CUI Y X, et al. Antidepressive effect of arctiin by attenuating neuroinflammation via HMGB1/TLR4- and TNF- α /TNFR1-mediated NF- κ B activation [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2020, 11(15): 2214-2230.

[26] XU X, PIAO H N, AOSAI F, et al. Arctigenin protects against depression by inhibiting microglial activation and neuroinflammation via HMGB1/TLR4/NF- κ B and TNF- α /TNFR1/NF- κ B pathways [J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(22): 5224-5245.

[27] FUJITA M, RICHARDS E M, NICIU M J, et al. cAMP signaling in brain is decreased in unmedicated depressed patients and increased by treatment with a selective serotonin reuptake inhibitor [J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(5): 754-759.

(收稿日期:2022-08-18 修回日期:2022-10-21)

(上接第 138 页)

表 2 奥希替尼组和化疗组患者不良反应汇总表[例(%)]
Tab 2 Summary table of adverse drug reactions in osimertinib group and chemotherapy group [cases (%)]

不良反应	奥希替尼组(n=131)		化疗组(n=84)	
	任意等级	≥3 级	任意等级	≥3 级
腹泻	52 (39.7)	1 (0.8)	8 (9.5)	1 (1.2)
皮疹	39 (29.8)	1 (0.8)	3 (3.6)	0 (0)
指甲反应	32 (24.4)	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)
食欲减退	20 (15.3)	1 (0.8)	34 (40.5)	3 (3.6)
恶心呕吐	20 (15.3)	1 (0.8)	42 (50.0)	3 (3.6)
乏力	18 (13.7)	1 (0.8)	25 (29.8)	1 (1.2)
口腔炎	18 (13.7)	0 (0)	13 (15.5)	1 (1.2)
皮肤瘙痒	13 (9.9)	0 (0)	3 (3.6)	0 (0)
贫血	7 (5.3)	0 (0)	42 (50.0)	3 (3.6)

耐药后治疗提供指导。

我国晚期肺癌的高比例发病率和高负担,成为日益严重的公共卫生问题^[15-16]。随着靶向治疗的不断深入,NSCLC 患者的预后实现了突破性的改善。本研究综合比较了奥希替尼与化疗的疗效、生存结局、日均医疗费用,发现奥希替尼在 T790M 阳性 NSCLC 患者后线治疗中可能是一种高效、低毒且具有成本效益的选择。

参考文献

[1] GAO S G, LI N, WANG S H, et al. Lung cancer in People's Republic of China[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(10): 1567-1576.

[2] 汪育锦, 黄静宇, 胡卫东, 等. 2 403 例肺癌临床流行病学分析[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2019, 46(8): 460-465.

[3] SORIA J C, OHE Y, VANSTEENKISTE J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2): 113-125.

[4] EISENHAEUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247.

[5] LEONETTI A, SHARMA S, MINARI R, et al. Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer [J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(9): 725-737.

[6] PLANCHARD D, POPAT S, KERR K, et al. Metastatic non-small

cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29 (Suppl 4): iv192-iv237.

[7] MOK T S, WU Y L, AHN M J, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(7): 629-640.

[8] KHOZIN S, WEINSTOCK C, BLUMENTHAL G M, et al. Osimertinib for the treatment of metastatic EGFR T790M mutation-positive non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(9): 2131-2135.

[9] RAMALINGAM S S, VANSTEENKISTE J, PLANCHARD D, et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(1): 41-50.

[10] THOMPSON J C, YEE S S, TROXEL A B, et al. Detection of therapeutically targetable driver and resistance mutations in lung cancer patients by next-generation sequencing of cell-free circulating tumor DNA[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(23): 5772-5782.

[11] ETTINGER D S, WOOD D E, AGGARWAL C, et al. NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer, version 1. 2020[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(12): 1464-1472.

[12] XIE F F, ZHANG Y J, MAO X W, et al. Comparison of genetic profiles among primary lung tumor, metastatic lymph nodes and circulating tumor DNA in treatment-naïve advanced non-squamous non-small cell lung cancer patients[J]. *Lung Cancer*, 2018, 121: 54-60.

[13] MOSELE F, REMON J, MATEO J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO precision medicine working group [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(11): 1491-1505.

[14] 程亚楠, 叶英楠, 董莉, 等. 靶向高通量测序在非小细胞肺癌中的临床应用[J]. *中国肿瘤临床*, 2018, 45(11): 582-588.

[15] CAO M M, LI H, SUN D Q, et al. Cancer burden of major cancers in China: a need for sustainable actions [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2020, 40(5): 205-210.

[16] SHI J F, LIU C C, REN J S, et al. Economic burden of lung cancer attributable to smoking in China in 2015[J]. *Tob Control*, 2020, 29(2): 191-199.

(收稿日期:2022-10-11 修回日期:2022-11-07)