

· 基础研究 ·

基于实体语法系统解析解郁丸的药理学作用机制[△]侯旭梁¹, 成思凡², 任兴德¹, 李梦², 王耘^{2*}

1. 北京中医药大学 生命科学学院, 北京 102488; 2. 北京中医药大学 中药学院, 北京 102488

[摘要] **目的:** 抑郁症是一种严重影响人们正常生活的疾病, 对人们的精神世界和身体健康构成了双重威胁。解郁丸是基于中医理论和长期实践的抗抑郁配方, 已被证明具有良好的抗抑郁和抗失眠效果, 但解郁丸的药理学作用机制及其化学成分在人体中的作用范围尚不明确, 导致其应用受到一定程度的限制, 希望通过本研究促进解郁丸的应用。**方法:** 本研究以“TCM 语法系统”和实体语法系统为基础, 运用网络药理学方法, 以获得解郁丸的化学成分作用的抑郁症相关基因; 然后根据筛选规则, 获得这些基因在细胞中的表达数据、细胞的器官和组织定位数据。**结果:** 笔者得到解郁丸化学成分通过直接作用于9个和间接作用于11个抑郁症相关基因来治疗抑郁症; 随后筛选出了可以表达这些基因的细胞, 获得了解郁丸成分作用的组织和器官, 给出了解郁丸的化学成分在人体中的作用范围和对免疫组织的特异性作用。**结论:** 总之, 通过分析结果, 笔者提出解郁丸可以在抗抑郁的同时调节机体的免疫功能, 并且具有治疗抑郁症和其他疾病的合并症的潜能。

[关键词] 抑郁症; 解郁丸; 蛋白质表达; 细胞

[中图分类号] R285; R286 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2020)07-1056-11

doi:10.13313/j.issn.1673-4890.20190906010

Analysis of Pharmacological Mechanism of Jieyu Pill Based on Entity Grammar System

HOU Xu-can¹, CHENG Si-fan², REN Xing-de¹, LI Meng², WANG Yun^{2*}

1. School of Life Science, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China;

2. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China

[Abstract] **Objective:** Depression is a disease that seriously affects people's normal life and poses a double threat to people's spiritual world and physical health. Jieyu Pill is an formula based on traditional Chinese medicine theory and long-term practice, it has been proven to have good antidepressant and anti insomnia effects. However, The pharmacological mechanism of Jieyu Pill and the action scope of its chemical components are still uncertain, which leads to the limited application of it to some extent, and we hope to promote the application of it through this study. **Methods:** Based on the "TCM grammar system" and Entity Grammar System, the network pharmacology method is used to obtain the depression-related genes that chemical components of Jieyu Pill can act on, subsequently, according to the screening rules, the expression situation of depression-related genes in some cells and the organs or tissues localization of these cells can be obtained. **Results:** The chemical components of Jieyu Pill could treat depression by directly acting on 9 and indirectly acting on 11 depression-related genes, besides, cells that can express these genes were screened, tissues and organs that chemical components can act were obtained. Finally, the result that the action range of chemical components and the specific effects on immune tissues were provided. **Conclusion:** In summary, by analyzing the results, we proposed that not only can Jieyu Pill regulate the immune function of body while anti depression, but also did it has the potential to treat comorbidities of depression and other diseases.

[Keywords] depression; Jieyu Pill; protein expression; cells

[△] [基金项目] 国家自然科学基金项目(81673697)

* [通信作者] 王耘, 教授, 博士生导师, 研究方向: 中药信息融合与利用; E-mail: wangyun@bucm.edu.cn

抑郁症是一类具有高患病率、高致残率、高自杀率和高复发率等特点的精神障碍疾病。抑郁患者经常陷入悲痛欲绝、自卑及悲观厌世情绪中,严重者可出现幻觉、妄想等精神异常状况,甚至出现自杀行为;而且,其发病情况和自杀事件已经开始呈现低龄化趋势,因此需要密切关注和研究。抑郁症不仅使患者承受精神上的痛苦,还有身体上的折磨,经常在抑郁人群中观察到各种躯体化症状,最常见的包括食欲下降、入睡困难、胸闷心慌、肢体无力和各种疼痛。有研究表明,抑郁症患者躯体化症状的发生率为 65.0% ~ 98.2%^[1],一些调查也显示了抑郁症与躯体化症状的紧密联系^[24]。抑郁症对人们的精神世界和身体健康造成了双重威胁,因此,亟需发现能够有效治疗抑郁症的药物。

解郁丸在逍遥散和甘麦大枣汤的基础上研制而成,由柴胡、当归、白芍、郁金、茯苓、百合、合欢、甘草、小麦和大枣 10 味中药组成,是常用的抗抑郁方剂。目前,已有许多研究成果表明,解郁丸具有良好的抗抑郁功效。施桂兰等^[5]通过实验观察解郁丸对慢性应激抑郁大鼠的行为,以及对下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA 轴)和免疫系统的影响,得到了解郁丸通过降低应激导致的过高浓度的皮质酮、促肾上腺皮质激素、肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素 1 β 来逆转慢性应激大鼠 HPA 轴和免疫功能的紊乱,从而发挥抗抑郁功效。马荣等^[6]通过小鼠实验,得出解郁丸具有良好的抗焦虑和催眠效果,及解郁丸可能通过调节不同脑区的 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、去甲肾上腺素(noradrenaline, NE)等神经递质以发挥抗抑郁作用^[7]。宋苗等^[8]通过实验观察解郁丸对 Wistar-Kyoto(WKY)大鼠抑郁样行为及脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)表达的影响,得出了解郁丸能有效减少 WKY 大鼠的抑郁样行为,以及通过 BDNF 这一关键因子发挥抗抑郁作用的结论。除此之外,任素华等^[9]通过观察 48 例轻、中度产后抑郁症患者经解郁丸和氟西汀治疗后的临床疗效和不良反应,得到了两者都具有明显治疗效果,但解郁丸不良反应明显较低的结论。杨静娟等^[10]通过观察 68 例抑郁症患者经解郁丸和马普替林治疗后的临床疗效和不良反应,得到了两者疗效相当,但解郁丸不良反应较轻的结论。综上可知,解郁丸在实验和临床上都具有良好的抗抑郁功效,

但由于中药多成分、多靶点的特性,到目前为止,解郁丸发挥抗抑郁功效的具体药理学机制尚不明确。

本研究基于实验室构建的“TCM 语法系统”(traditional Chinese medicine, TCM)^[11-12]平台和实体语法系统(entity grammar system, EGS),结合蛋白质表达、细胞类型及其组织和器官的定位数据,获得了化学成分可以作用的抑郁症相关基因、细胞、组织和器官,得到了解郁丸抗抑郁的药理学机制及其化学成分的作用范围。与上述文献中的机制研究相比,本研究得到的结果更加明确,提供了解郁丸发挥抗抑郁效果的成分群和具体途径,这些分析为解郁丸的现代化应用提供了基础^[13]。

1 材料和方法

1.1 数据准备

数据来源于课题组建立的多功能平台“TCM 语法系统”,它是以实体语法系统为工具,综合各大数据库和文献构建的多功能平台,具体数据库包括:包含中药化学成分信息的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)^[14]、中药信息数据^[15](Traditional Chinese Medicine Information Database, TCM-ID)等数据库;包含化学成分靶点信息的 DrugBank^[16]、Stitch^[17]等数据库;包含蛋白质相互作用信息的 String^[18]、蛋白质相互作用数据库^[19](Database of Interacting Proteins, DIP)等数据库;包含疾病相关基因信息的在线人类孟德尔遗传数据^[20](Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM)、治疗靶点数据^[21](Therapeutic Target Database, TTD)等数据库。

蛋白质的表达及其表达量的数据来源于文献^[22]和人类蛋白质图谱(The Human Protein Atlas, HPA)数据库^[23]。文献中的数据是哺乳动物基因组的功能注释 5(functional annotation of the mammalian genome, FANTOM5)项目的一部分。此项目专注于哺乳动物基因组的功能注释和转录调控网络的表征,对人体主要器官、多种原代细胞类型、超过 200 种癌细胞系、30 种细胞分化过程和小鼠发育时间过程的 RNA 样品使用基因表达的帽分析(cap analysis of gene expression, CAGE)方法测序,为进一步分析提供了

方便。HPA 数据库旨在使用各种组学技术的整合来绘制细胞、组织和器官中的所有人类蛋白质,包括基于抗体的成像,基于质谱的蛋白质组学、转录组学和系统生物学等技术。2 个数据库的数据完备,并且基本包含本研究所涉及蛋白质的表达数据,所以使用这 2 种数据源互相补充完善,以获得可以表达抑郁症相关基因的细胞。

细胞所在组织和器官的数据来源于 HPA 数据库,用来表征上一部分中所涉及的细胞在组织和器官层面的定位。

1.2 方法

1.2.1 获得解郁丸化学成分作用的抑郁症相关基因

解郁丸包括 10 味中药,每味中药都含有众多化学成分,但有些成分进入体内后不能被有效地吸收利用,也有些成分不适合被开发为药物。因此,本研究根据 Lipinski 规则和口服生物利用度(oral bioavailability, OB)对解郁丸的化学成分进行初步筛选。具体筛选规则为:分子量 < 500; 氢键供体数目 < 5; 氢键受体数目 < 10; 脂水分配系数 < 5; OB 值 ≥ 30%。

所用方法为实体语法系统,实体语法系统是适用于绝大多数复杂系统建模的一种形式语法系统,已经得到了广泛应用和验证^[24-26]。实体语法系统用五元组 $G = (V_N, V_T, F, P, S)$ 表示,其中 V_N 和 V_T 指系统中的基本元素,分别代表非末端字符集和末端字符集, $V = V_N \cup V_T$; F 代表基本元素之间的结构关系; P 代表一种推理规则,即从已知实体推理出新实体的规则; S 代表推理的起点,即系统的初始状态。如果不区分 V_N 和 V_T ,则 $G = (V, F, P, S)$ 。

V 代表网络中各种类型的节点,即中药名称、中药的化学成分和抑郁症相关基因等; F 指网络中的各种节点之间的关系,即 include 或 interaction; P 为基于上述实体推断解郁丸成分与抑郁症相关基因的作用关系的推理规则,类似于基本的推理公式; S 为系统的初始状态,即解郁丸包含的中药、每味中药包含的化学成分、化学成分的目标点、蛋白相互作用信息以及抑郁症相关基因。具体可用下列公式表示:

$$V = V_1 \cup V_2 \cup V_3 \cup V_4 \cup V_5 \quad (1)$$

V_1 是解郁丸中所有中药的集合, V_2 是每味中药包含的所有化学成分的集合, V_3 是所有化学成分的目标点的集合, V_4 是蛋白质的集合, V_5 是抑郁症相关基因的集合。其中 $V_3 \subset V_4$, $V_5 \subset V_4$, V_3 和 V_5 之间有

交集。这是因为化学成分的靶点和抑郁症的相关基因都是蛋白质,且存在某些化学成分直接作用于抑郁症相关基因。

$$F = \{ \text{include1}(A, B, C, D, E, F, G, H, I, J), \\ \text{include2}(K, L, T), \text{link1}(L, M, T), \\ \text{link2}(M, N, T, O), \text{dis-target}(P, Q, T, R), \\ \text{min-distance}(L, Q, T, R) \} \quad (2)$$

在 F 的集合中, $A \sim J$ 代表解郁丸中的 10 味中药, $A \sim J \in V_1$; K 代表 10 味中药中的任意一味, L 代表中药 K 包含的所有成分, $L \in V_2$; $T \in \{ \text{include}, \text{interaction} \}$; M 代表中药成分的靶点, N 代表与 M 有相互作用关系的蛋白质, $M \in V_3$, $N \in V_4$; O 代表 M 经过 O 步数作用于 N , R 的含义与之相同; Q 代表抑郁症相关基因, P 代表与 Q 有相互作用关系的蛋白质, $P \in V_4$, $Q \in V_5$; $\text{min-distance}(L, Q, T, R)$ 代表从中药成分到疾病基因所需的最小步数。

$$P = P_1 \cup P_2 \cup P_3 \cup P_4,$$

$$P_1 = \{ \text{include2}(K, L, T), \text{link1}(L, M, T) \Rightarrow \\ \text{draw}(L, M, T, 2) \},$$

$$P_2 = \{ \text{draw}(L, M, T, S), \text{link2}(M, N, T, \\ O), O = S + 1 \Rightarrow \text{draw}(L, N, T, O) \},$$

$$P_3 = \{ \text{draw}(L, N, T, O), \text{dis-target}(P, Q, \\ T, R), R = O + 1 \Rightarrow \text{draw}(L, Q, T, R) \},$$

$$P_4 = \{ \# \min \{ F: \text{distance}(L, Q, T, X) \} = \\ Y, \text{distance}(L, Q, T, Y) \Rightarrow \text{min-distance}(L, Q, \\ T, Y) \} \quad (3)$$

规则 P_1 指从成分靶点数据库中匹配到解郁丸中的所有化学成分的目标点,并将推理步数记为 2; 规则 P_2 指获得与 P_1 中得到的化学成分靶点具有相互作用关系的蛋白质,并将推理步数加 1; 规则 P_3 指通过多步推理,最终得到作用于抑郁症相关基因的化学成分,并将推理步数加 1; 规则 P_4 指获得从成分到抑郁症相关基因的最小推理步数。

$$S = S_1 \cup S_2,$$

$$S_1 = \{ \text{include1}(A, B, C, D, E, F, G, H, \\ I, J), \text{include2}(K, L), \text{link1}(L, M), \text{link2}(M, \\ N, O) \},$$

$$S_2 = \{ \text{dis-target}(P, Q, T) \} \quad (4)$$

S_1 是用于推理的初始信息,包括解郁丸的 10 味中药、每味中药的化学成分、化学成分的目标点和蛋白相互作用信息。 S_2 是推理的终点,即抑郁症相关基因。通过系统构建及推理,可以得到解郁丸化学

成分作用的抑郁症相关基因,最终使用 Cytoscape_v 3.7.0 软件将解析结果以网络的形式可视化。

1.2.2 分析抑郁症相关基因在细胞中的表达情况

在生物体的发育过程中,细胞通过分化形成了形态结构和生理功能不同的细胞,而细胞分化的实质是基因的选择性表达。同一种基因可能在不同类型的细胞中表达,因此不同的细胞会具有相同类型的蛋白质,这种情况在生物体中普遍存在。获得了解郁丸的化学成分作用的抑郁症相关基因后,本研究从 FANTOM5 项目和 HPA 数据库中收集了这些基因在不同类型细胞中的表达情况,随后对数据进行了筛选,筛选标准为:基因表达程度为中等表达水平及以上。

1.2.3 分析筛选出的细胞的组织和器官定位 细胞是生物体基本的结构和功能单位,不同类型的细胞行使不同的功能,形态相似、功能相同的细胞聚集在一起,并与细胞间质共同构成组织,组织是处于细胞和器官之间的结构,它不一定具备某种特定的功能。几种不同类型的组织经过发育分化并相互结合后,可以构成具有一定形态和特定功能的结构,即器官。虽然组织和器官处于不同层面,但本研究对细胞归类时既涉及组织又涉及器官。这是因为虽然器官具有某种特定的功能,更加适合研究和分析,但对于某些细胞来说,分类到组织层次更合适。例如脂肪细胞和肌肉细胞,它们在机体中普遍存在,分别被划分到脂肪组织和肌肉组织会比划分到某个具体的器官更能体现其功能特性。本研究的分类标准主要参考 HPA 数据库对人体组织和器官的分类。

2 结果与讨论

2.1 解郁丸化学成分作用的抑郁症相关基因

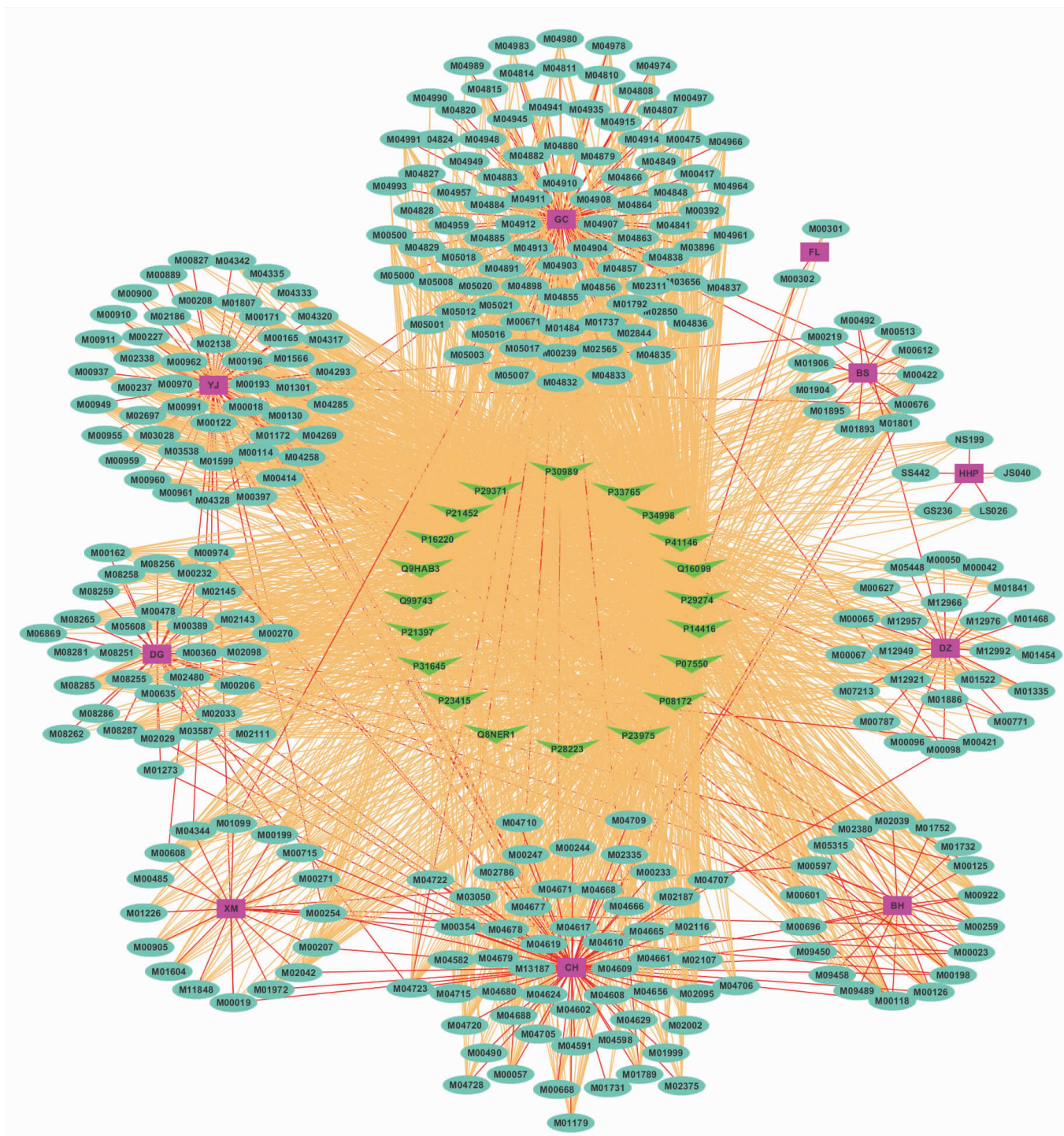
在“TCM 语法系统”中检索到的解郁丸成分共有 1293 个,其中白芍 77 个、百合 84 个、柴胡 288 个、大枣 126 个、当归 125 个、茯苓 34 个、甘草 20 个、郁金 222 个、合欢 20 个、小麦 37 个。检索到的抑郁症相关基因共有 34 个。

通过使用实体语法系统解析解郁丸化学成分所作用的抑郁症相关基因,得到共有 181 个化学成分可以直接作用于与抑郁症相关的 9 个基因,分别为 5-羟色胺受体 2A(HTR2A)、钠依赖性去甲肾上腺素

转运蛋白(SLC6A2)、毒蕈碱乙酰胆碱受体 M2(CHRM2)、 β -2 肾上腺素能受体(ADRB2)、胺氧化酶[含黄素]A(MAOA)、钠依赖性 5-羟色胺转运蛋白(SLC6A4)、甘氨酸受体亚基 α -1(GLRA1)、D(2)多巴胺受体(DRD2)和瞬时受体电位阳离子通道亚家族 V 成员 1(TRPV1)。另外,还有 116 个化学成分通过多个步骤间接作用于 11 个抑郁症相关基因,分别为腺苷受体 A2a(ADORA2A)、离子型的谷氨酸受体、红藻氨酸 4(GRIK4)、伤害感受肽受体(OPRL1)、促肾上腺皮质激素释放因子受体 1(CRHR1)、腺苷受体 A3(ADORA3)、I 型神经降压素受体(NTSR1)、神经素-K 受体(TACR3)、物质 K 受体(TACR2)、环 AMP 反应元件结合蛋白 1(CREB1)、溶质载体家族 52-核黄素转运蛋白-成员 2(SLC52A2)、神经元 PAS 结构域蛋白 2(NPAS2)。由于中药多成分的特性,某些成分可能存在于多味中药,并在进入体内后发挥协同作用。例如 α -cubebol 同时存在于郁金和甘草中,进入体内后以效果叠加的形式共同发挥作用。所识别到的 297 个解郁丸成分共同发挥抗抑郁作用。本研究用图 1 直观地体现了 10 味中药、中药的化学成分以及抑郁症相关基因之间的关系。

该网络图直观地显示了解郁丸的化学成分可以作用的抑郁症相关基因及作用关系,解释了解郁丸抗抑郁的药理学作用机制。

关于解郁丸的化学成分靶向的 20 个抑郁症相关基因,UniProt 数据库^[27]和 GeneCards 数据库^[28]对它们的功能做出了详尽的解释。HTR2A 是 5-HT(血清素)的 G 蛋白偶联受体,能够影响神经活动、感知、认知和情绪,在行为调节中发挥作用。SLC6A2 能够通过其高亲和力的钠依赖性再摄取进入突触前末梢终止去甲肾上腺素的作用。CHRM2 能够介导各种细胞反应,包括腺苷酸环化酶的抑制、磷酸肌醇的分解和通过 G 蛋白的作用调节钾离子通道。ADRB2 能以较高的亲和力与肾上腺素结合。MAOA 在中枢神经系统和外周组织中的神经活性和血管活性胺的代谢中具有重要功能,可以优先氧化生物胺,例如 5-HT、NE 和肾上腺素。SLC6A4 可以将 5-HT 分子从突触间隙转运回突触前终端以重新利用,从而调节 5-HT 能信号传导,能够终止 5-HT 的作用并以钠依赖性方式回收它。GLRA1 的异戊二烯通道被甘氨酸激活后,在神经元兴奋性的下调中起重要作用,



注：方形节点代表解郁丸中的 10 味中药；椭圆节点代表中药的化学成分；V 形节点代表抑郁症相关基因；黄色的边代表 2 个节点之间的相互作用关系；红色的边表示 2 个节点之间的包含关系。

图1 中药-成分-抑郁症相关基因的关系

有助于产生抑制性突触后电流。DRD2 为多巴胺受体 D_2 ，多巴胺的不足与抑郁症有着密切的联系。TRPV1 作为离子型内源性大麻素受体时具有中枢神经调节作用，通过影响 AMPA 受体的内吞作用，触

发海马和伏隔核中内源性大麻素介导的一种长期抑郁症。ADORA2A 在许多生物功能中起重要作用,如心律和循环、免疫功能、疼痛调节和睡眠。GRIK4 参与 *L*-谷氨酸介导的中枢神经系统兴奋。

OPRL1 在调节伤害感受和疼痛感觉中发挥作用，对外界应激做出反应。CRHR1 在对刺激引起的焦虑的反应中发挥作用。ADORA3 参与多种细胞内信号传导途径和生理功能，与神经保护功能相关。NTSR1 可以介导神经降压素的多种功能，如低血压、高血糖、体温过低、抗伤害作用和分泌的调节。TACR3 可以参与多巴胺代谢过程的调节。TACR2 参与乙酰胆碱分泌和神经传递的正调节。CREB1 与昼夜节律的同步和脂肪细胞的分化有关。SLC52A2 可作为 4-羟基丁酸的受体，而 4-羟基丁酸是一种神经药物，可用于治疗抑郁症。NPAS2 是一种转录激活因子，是形成生物钟的核心组成部分，也是各种生理功能的重要调节因子，包括新陈代谢、睡眠、体温、血压、内分泌和免疫等。

上述 20 个基因，都与抑郁症有着密切联系，它们大多与神经递质相关，如 5-羟色胺、去甲肾上腺素、乙酰胆碱、多巴胺、甘氨酸和谷氨酸。有的与肾上腺素、生物节律和对外界应激的反应相关。这些都在抑郁症的发生发展过程中起着重要作用，解郁丸的化学成分可以通过作用于这些基因综合调节它们介导的生物过程，体现了中药方剂治疗疾病的独特优势和中医遣方用药的整体性思维。

2.2 抑郁症相关基因在细胞中的表达情况

本研究一共分析了 18 个抑郁症相关基因，缺少靶基因甘氨酸受体亚基 α -1 (GLRA1) 和瞬时受体电位阳离子通道亚家族 V 成员 1 (TRPV1) 的数据。这是因为 GLRA1 在 HPA 数据库中检测到表达量，而在 FANTOM5 项目的数据源中检测到在小脑、胰腺和视网膜中有相对较大的表达量，但是可靠性还未验证，因此本研究不予考虑；TRPV1 在 mRNA 水平上检测到有表达，但 2 个数据源中均没有其在蛋白水平表达的数据，这种情况是比较常见的，因为从基因到蛋白要经历转录、翻译和翻译后修饰等过程，在这些过程中会有很多因素导致蛋白不能表达出来，而且基因检测和蛋白检测所用方法不同，灵敏度有差异，也会导致上述情况的出现。因此本研究最后分析了 18 个抑郁症相关基因。

根据方法中设置的筛选条件，如表 1 所示，得到了可以在中等及中等以上水平表达抑郁症相关基因的细胞。这意味着解郁丸成分进入体内后可以通

过靶向抑郁症相关基因而作用于表达这些基因的所有细胞。此部分的研究结果表明，解郁丸中的化学成分可以通过作用于多种类型的细胞，系统地调节抑郁症患者的机体状态。这种治疗方式更加体现了中医药在治疗疾病时的整体性思维。

表 1 部分抑郁症相关基因在细胞中的表达情况

序号	基因	细胞	表达量
1	HTR2A	脂肪细胞 乳房	14.050 436 99
2	HTR2A	脂肪细胞 网膜	24.451 915 11
3	HTR2A	脂肪细胞 周围	38.382 895 06
4	HTR2A	成纤维细胞 皮肤正常	5.417 065 096
⋮	⋮	⋮	⋮
14	HTR2A	尾 神经元细胞	medium
15	HTR2A	大脑皮层 神经纤维	medium
16	SLC6A2	羊膜	3.465 660 526
17	SLC6A2	绒毛膜	19.137 253 52
⋮	⋮	⋮	⋮
22	SLC6A2	睾丸 睾丸间质细胞	medium
23	CHRM2	成纤维细胞 皮肤正常	14.161 287 08
24	CHRM2	肝星状	16.258 432 96
25	CHRM2	间充质干细胞 羊膜	97.497 335 44
⋮	⋮	⋮	⋮
599	SLC6A4	平滑肌 头臂	0.787 186 877
600	SLC6A4	平滑肌 脑血管	1.057 273 213
601	SLC6A4	平滑肌 颈动脉	0.795 508 12

2.3 细胞的组织和器官定位

如表 2 所示，根据方法中设置的分类标准，细胞中抑郁相关基因的表达情况，以及细胞的组织和器官的定位，可以获得在每个组织或器官中表达的抑郁相关基因。

解郁丸成分通过作用于抑郁症相关基因而发挥抗抑郁作用，而靶基因作为蛋白质是在多种细胞中表达的，因此，解郁丸成分进入体内后会作用于表达这些基因的细胞，作用效果因靶基因涉及的生化反应及细胞所在的组织和器官的功能的不同而不同。从表 2 中可以看出，解郁丸成分更多地作用于免疫组织、脂肪组织、心脏和神经系统(包括大脑、小脑、神经细胞和神经干细胞)。

表 2 组织和器官中表达的抑郁症相关基因	
组织和器官	抑郁症相关基因
免疫组织	HTR2A、CHRM2、ADRB2、DRD2、ADORA2A、GRIK4、OPRL1、CRHR1、ADORA3、NTSR1、TACR2、CREB1、SLC52A2、NPAS2、MAOA
脂肪组织	HTR2A、CHRM2、ADRB2、GRIK4、OPRL1、NTSR1、TACR2、CREB1、SLC52A2、NPAS2、MAOA
心脏	CHRM2、DRD2、OPRL1、NTSR1、TACR2、CREB1、SLC52A2、NPAS2、MAOA、SLC6A4
皮肤	HTR2A、CHRM2、ADRB2、OPRL1、NTSR1、TACR2、CREB1、SLC52A2、NPAS2、MAOA
干细胞	CHRM2、ADRB2、GRIK4、OPRL1、CRHR1、TACR3、TACR2、CREB1、SLC52A2、NPAS2
大脑	HTR2A、SLC6A2、CHRM2、DRD2、GRIK4、CRHR1、CREB1、SLC52A2、MAOA
小脑	CHRM2、CREB1
神经细胞	GRIK4、OPRL1、CRHR1、NTSR1、TACR3、CREB1
干细胞-神经	HTR2A、GRIK4、TACR3、TACR2、CREB1
乳房	HTR2A、CHRM2、ADRB2、DRD2、TACR2、CREB1、SLC52A2、NPAS2、MAOA
胃	CHRM2、CREB1、SLC52A2、MAOA
大肠	CHRM2、CREB1、SLC52A2、MAOA
小肠	CHRM2、GRIK4、TACR2、CREB1、SLC52A2、MAOA
胰腺	CHRM2、CREB1、MAOA
肌肉组织	HTR2A、NTSR1、CREB1、SLC52A2、NPAS2、MAOA、SLC6A4
胆	CHRM2、CREB1、SLC52A2、MAOA
肺	CHRM2、ADRB2、CREB1、SLC52A2、NPAS2、MAOA
肝	CHRM2、ADORA2A、OPRL1、CREB1、SLC52A2、NPAS2、MAOA、SLC6A4
肾	CHRM2、CHRM2、OPRL1、CREB1、SLC52A2、NPAS2、MAOA
骨	HTR2A、TACR2、SLC52A2、NPAS2
骨髓	CHRM2、ADORA2A、TACR2、CREB1
呼吸道	CHRM2、ADRB2、GRIK4、NTSR1、CREB1、SLC52A2、NPAS2、MAOA
口腔	CHRM2、ADRB2、CREB1、SLC52A2、NPAS2、MAOA
食管	CHRM2、ADRB2、TACR2、CREB1、SLC52A2、NPAS2、MAOA
膀胱	CHRM2、ADRB2、OPRL1、CREB1、SLC52A2、MAOA
软组织	SLC6A2、CHRM2、CREB1
生殖器官-男	SLC6A2、CHRM2、GRIK4、CREB1、SLC52A2、NPAS2、MAOA
生殖器官-女	CHRM2、CREB1、SLC52A2、MAOA
腺体	CHRM2、CRHR1、CREB1、SLC52A2、MAOA
胎盘	SLC6A2、CHRM2、ADRB2、CREB1、SLC52A2、NPAS2、MAOA
尾	HTR2A、CHRM2、DRD2、ADORA2A、GRIK4、CREB1、MAOA
眼	ADRB2、DRD2、GRIK4、CRHR1、NTSR1、CREB1、SLC52A2、NPAS2
鼻	CHRM2、ADRB2、TACR2、CREB1、SLC52A2、NPAS2
其他	GRIK4、OPRL1、CRHR1、NTSR1、CREB1、SLC52A2、NPAS2、SLC6A4

以抑郁症患者的免疫情况为例，抑郁症常被描述为应激相关疾病，而应激反应主要是以 HPA 轴的持续激活为核心的心理和生理反应。HPA 轴的持续激活会导致体内循环糖皮质激素水平升高，而其浓

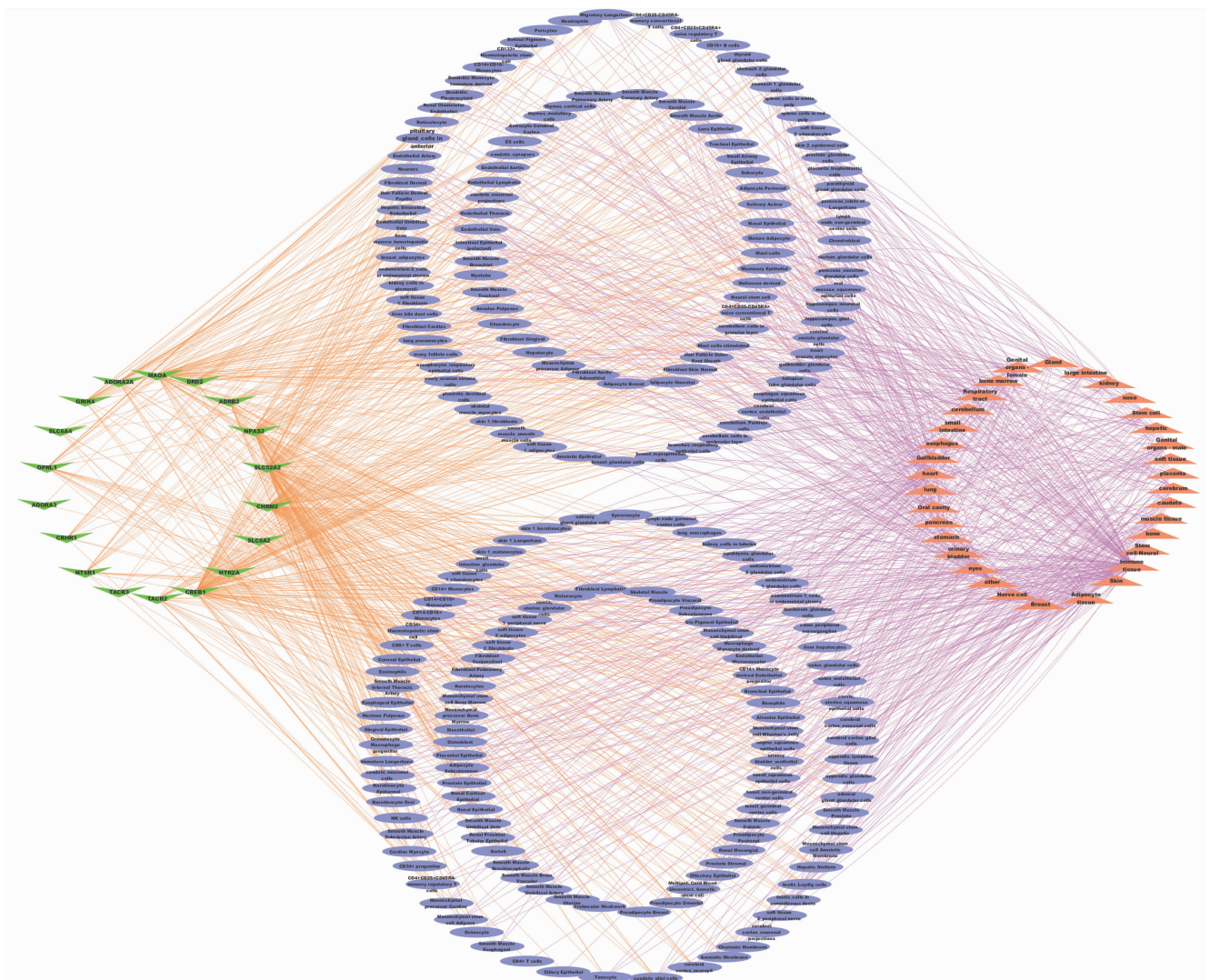
度过高时会造成脑和其他器官的损伤，使突触数量减少，而且糖皮质激素通常被认为是免疫抑制剂，它能够抑制细胞免疫。另外，压力应激实验表明，肾上腺素的血浆浓度与淋巴细胞和单核细胞的特异

性免疫功能呈负相关^[29]。据研究,遭受慢性心理应激的人群和抑郁症患者体内的前炎性细胞因子表达水平增加^[30-32],而抗炎性细胞因子表达水平降低^[30-33],过度表达的前炎性细胞因子与 5-HT 损耗、HPA 轴的功能失调有关,并且可以通过调节 P38 基因和核转录因子- κ B (Nuclear factor-kappaB, NF κ -B) 信号通路引起神经元的损伤,其浓度变化还会被脑部认为是压力源,从而强化对 HPA 轴的激活,形成恶性循环。

综上可知,抑郁症患者常伴随着免疫功能低下和前炎性细胞因子表达增加,而这又反过来使抑郁情况加重。鉴于抑郁症的复杂性,单纯进行抗抑郁治疗很难达到理想的效果,因此需要在抗

抑郁的同时提高机体的免疫水平。解郁丸的化学成分不仅可以作用于神经系统中的抑郁症相关基因,还有很大一部分作用于机体的免疫组织,通过同时调整抑郁状态和机体免疫功能协同改善抑郁症状,体现了中药方剂治疗复杂性疾病时的独特功效和强大功能。解郁丸成分对其他组织的作用也提示其具有治疗抑郁症与其他疾病的合并症的潜能,例如,抑郁症与肥胖的共病^[34-36],抑郁症与心脏病的共病^[37-39]等。

由于从抑郁症相关基因到细胞定位再到组织和器官定位的过程比较复杂,为了方便查看,该研究通过图的形式可视化三者之间的关系(见图 2),并提取子网(见图 3)作为简要描述。



注: V 形节点代表与抑郁症相关的基因;椭圆形节点代表可以表达这些基因并满足筛选标准的细胞;三角形节点代表这些细胞所在的组织或器官;橙色的边表示 2 个节点之间的表达关系;紫色的边表示 2 个节点之间的定位关系;下同。

图 2 靶基因-细胞-组织/器官的关系

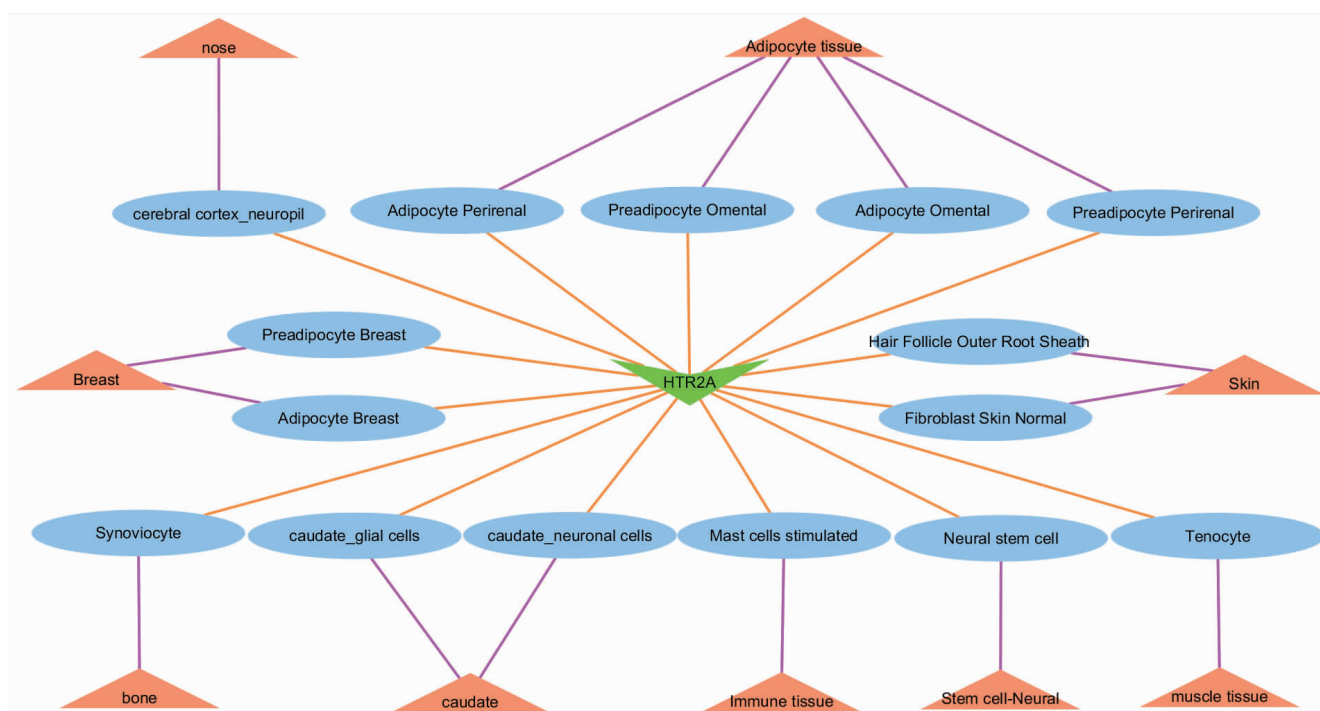


图3 靶基因-细胞-组织/器官关系图的子网络

图3直观地说明了基因可以同时多个细胞中表达的情况,并且存在多个功能相似的细胞属于同一组织或器官的情况。子网清楚地体现了解郁丸的化学成分可以作用的基因、细胞、组织和器官,明确了它们在人体中的作用范围。

3 总结与展望

本研究以实体语法系统为框架,综合利用信息学、中药学和生物学数据及工具,通过推理得到了可以靶向抑郁症相关基因的297个解郁丸成分,并得出了解郁丸抗抑郁的药理学机制,即这些化学成分可以直接或间接地作用于抑郁症相关基因。随后根据蛋白表达数据筛选了可以表达上述抑郁症相关基因的细胞,最后得到这些细胞的组织和器官定位,从而明确了解郁丸化学成分在人体中的作用范围。根据解郁丸成分影响的组织和器官,提出了解郁丸在抗抑郁的同时也能够调整机体的免疫功能,并且具有治疗一些抑郁症与其他疾病的合并症的潜能,为解郁丸的进一步研究提供了方向。

今后的研究可以从本研究中提供的作用于抑郁症相关基因的化学成分入手,通过对成分各方面性质的评价,筛选出可以作为抗抑郁新药的先导化合物的成分。另外,根据解郁丸成分作用的组织和器官,可以为一些抑郁症与其他疾病共病的特殊人群

开发个性化治疗药物,例如,可以筛选出同时作用于脂肪组织和抑郁症相关基因的解郁丸成分,从而获得治疗抑郁合并肥胖疾病的成分群,然后可以针对这些成分进行后续的筛选和药物设计。总之,本研究结果了解郁丸的应用和之后药物开发提供了依据。

参考文献

- [1] 陈丽,贾守梅,李萍,等. 抑郁症患者躯体化症状体验和认识的质性研究[J]. 中国全科医学,2019,22(29): 3634-3638.
- [2] NOVICK D, MONTGOMERY W, AGUADO J, et al. Which somatic symptoms are associated with an unfavorable course in Asian patients with major depressive disorder? [J]. J Affect Disord, 2013, 149(1/3): 182-188.
- [3] CARLEHED G, KATZ J, NORDIN S. Somatic symptoms of anxiety and depression: a population-based study[J]. Ment Health Prev, 2017, 6: 57-62.
- [4] MUNOZ R A, MCBRIDE M E, BRNABIC A J M, et al. Major depressive disorder in Latin America: The relationship between depression severity, painful somatic symptoms, and quality of life[J]. J Affect Disord, 2005, 86(1): 93-98.
- [5] 施桂兰, 库宝善, 姚海燕. 解郁丸对慢性应激大鼠HPA轴和免疫系统的影响[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(15): 1551-1554.
- [6] 马荣, 姚海燕, 库宝善, 等. 解郁丸抗焦虑及催眠作用的实

- 验研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2006,12(6):50-53.
- [7] 马荣,钱瑞琴,姚海燕,等. 解郁九抗抑郁作用机制的初步研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(10):168-172.
- [8] 宋苗,刘红梅,李琦,等. 解郁九对WKY大鼠的抑郁样行为及海马和前额叶皮层BDNF表达的影响[J]. 中国病理生理杂志,2019,35(6):1124-1129.
- [9] 任素华,杨春旭. 解郁九治疗轻、中度产后抑郁症临床疗效观察[J]. 光明中医,2017,32(2):225-226.
- [10] 杨静娟,王绍臣,敖瑞. 解郁九治疗抑郁症临床研究[J]. 中国民间疗法,2015,23(7):53.
- [11] YAN J, WANG Y, LUO S, et al. TCM grammar systems: an approach to aid the interpretation of the molecular interactions in Chinese herbal medicine [J]. J Ethnopharmacol, 2011, 137(1):77-84.
- [12] LUO J, REN Y, GU H, et al. dTGS: method for effective components identification from traditional Chinese medicine formula and mechanism analysis[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013;840427.
- [13] YUN W. Entity grammar system: a grammatical tool for studying the hierarchal structures of biological systems[J]. Bull Math Biol, 2004, 66(3):447-471.
- [14] 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(1):13.
- [15] CHEN X, ZHOU H, LIU Y B, et al. Database of traditional Chinese medicine and its application to studies of mechanism and to prescription validation [J]. Br J Pharmacol, 2010, 149(8):1092-1103.
- [16] WISHART D S, FEUNANG Y D, GUO A C, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018 [J]. Nucleic Acids Res, 2017, 46 (D1): 1074-1082.
- [17] DAMIAN S, ALBERTO S, CHRISTIAN V M, et al. STITCH 5: augmenting protein-chemical interaction networks with tissue and affinity data[J]. Nucleic Acids Res, 2016, 44(D1):380-384.
- [18] SZKLARCZYK D, GABLE A L, LYON D, et al. "STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets." [J]. Nucleic Acids Res, 2019 (D1):607-613.
- [19] SALWINSKIL, MILLER C S, SMITH A J, et al. The Database of Interacting Proteins:2004 update[J]. Nucleic Acids Res, 2004, 32(D1):449-451.
- [20] HAMOSH A, SCOTT A F, AMBERGER J S, et al. Online Mendelian Inheritance in Man(OMIM), a knowledgebase of human genes and genetic disorders[J]. Nucleic Acids Res, 2005, 33(1):514-517.
- [21] LI Y H, YU C Y, LI X X, et al. Therapeutic target database update 2018: enriched resource for facilitating bench-to-clinic research of targeted therapeutics [J]. Nucleic Acids Res, 2017, 46(D1):1121-1127.
- [22] RAMIŁOWSKI J A, GOLDBERG T, HARSHBARGER J, et al. A draft network of ligand-receptor-mediated multicellular signalling in human[J]. Nat Commun, 2015, 6:7866.
- [23] PONTÉN F, SCHWENK J M, ASPLUND A, et al. The Human Protein Atlas as a proteomic resource for biomarker discovery[J]. J Intern Med, 2011, 270(5):428-446.
- [24] ZHANG B X, LI J, GU H, et al. Using bioinformatics approach to explore the pharmacological mechanisms of multiple ingredients in Shuang-Huang-Lian[J]. Sci World J, 2015, 2015:291680.
- [25] DU L, YE X, LI M, et al. Mechanisms of traditional Chinese medicines in the treatment of allergic rhinitis using a network biology approach[J]. J Tradit Chin Med Sci, 2016(Suppl 1):1-9.
- [26] ZHANG Q, DU R F, HOU X C, et al. Analysis of new therapeutic strategies for diabetes mellitus based on traditional Chinese medicine "xiaoke" formulae [J]. J Tradit Chin Med Sci, 2018, 5(4):361-369.
- [27] CONSORTIUM U P. UniProt: a hub for protein information [J]. Nucleic Acids Res, 2015, 43 (D1): 204-212.
- [28] SAFRAN M, DALAH I, ALEXANDER J, et al. GeneCards Version 3: the human gene integrator [J]. Database (Oxford), 2010, 2010:baq020.
- [29] REICHE E M, NUNES S O, MORIMOTO H K. Stress, depression, the immune system, and cancer [J]. Lancet Oncol, 2004, 5(10):617-625.
- [30] YOU Z, LUO C, ZHANG W, et al. Pro-and anti-inflammatory cytokines expression in rat's brain and spleen exposed to chronic mild stress: involvement in depression[J]. Behav Brain Res, 2011, 225(1):135-141.
- [31] MILLER G E, COHEN S, RITCHEY A K. Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: a glucocorticoid-resistance model [J]. Health Psychol, 2002, 21(6):531-541.
- [32] KIM Y K, NA K S, MYINT A M, et al. The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2016, 64: 277-284.

- [2] 袁亚男,姜廷良,周兴,等. 青蒿素的发现和发展[J]. 科学通报,2017,62(18):1914-1927.
- [3] ROTH R J, ACTON N. A simple conversion of artemisinic acid into artemisinin [J]. J Nat Prod, 1989, 52(5): 1183-1185.
- [4] PADDON C J, WESTFALL P J, PITERA D J, et al. High-level semi-synthetic production of the potent antimalarial artemisinin[J]. Nature, 2013, 496(7446): 528-532.
- [5] 钟国跃,周华蓉,凌云,等. 黄花蒿优质种质资源的研究[J]. 中草药,1998,29(4):264-267.
- [6] 马进,向极钎,杨永康,等. 黄花蒿新品种选育现状及其系统选育研究进展[J]. 湖北农业科学,2014,53(19): 4520-4524.
- [7] 陈士林,向丽,李琳,等. 青蒿素原料生产与资源再生全球战略研究[J]. 科学通报,2017,62(18):1982-1996.
- [8] 王欢,李慧,曾凡琳,等. 黄花蒿空间分布及全球潜在气候适宜区[J]. 中药材,2015,38(3):460-466.
- [9] 张小波,郭兰萍,黄璐琦. 我国黄花蒿中青蒿素含量的气候适宜性等级划分[J]. 药学学报,2011,46(4): 472-478.
- [10] 杨婷. 重庆青蒿的品质评价研究[D]. 成都:成都中医药大学,2007.
- [11] 方欣,卢山,于宗霞,等. 青蒿素的生物合成研究[J]. 科技导报,2015,33(20):31-35.
- [12] DHINGRA V, PAKKI S R, NARASU M L. Antimicrobial activity of artemisinin and its precursors [J]. Curr Sci India, 2000, 78(6): 709-713.
- [13] 蒋运生,漆小雪,陈宗游,等. 黄花蒿人工栽培中存在的主要问题及其对策[J]. 时珍国医国药,2007,18(9): 2184-2185.
- [14] 梁惠凌,韦霄,唐辉,等. 黄花蒿主要病虫害调查及防治措施[J]. 中药材,2007,30(11):1349-1352.
- [15] 张永明. 青蒿的栽培管理及病虫害防治[J]. 植物医生,2006,19(6):29-30.
- [16] 岑丽华,徐良,黄莱岗,等. 不同纬区及不同栽培立地条件对黄花蒿青蒿素含量的影响[J]. 安徽农学通报, 2007,13(13):46-47.
- [17] 沈奇,张栋,孙伟,等. 药用植物 DNA 标记辅助育种(II)丰产紫苏新品种 SNP 辅助鉴定及育种研究[J]. 中国中药杂志,2017,42(9):60-64.
- [18] 董林林,陈中坚,王勇,等. 药用植物 DNA 标记辅助育种(一):三七抗病品种选育研究[J]. 中国中药杂志, 2017,42(1):56-62.
- [19] 陈中坚,马小涵,董林林,等. 药用植物 DNA 标记辅助育种(三)三七新品种——“苗乡抗七1号”的抗病性评价[J]. 中国中药杂志,2017,42(11):2046-2051.
- [20] SHEN Q, ZHANG L D, LIAO Z H, et al. The genome of artemisia annua provides insight into the evolution of asteraceae family and artemisinin biosynthesis [J]. Mol Plant, 2018, 1(13): 1-13.

(收稿日期:2019-02-19 编辑:周鹭)

(上接第1065页)

- [33] XU Y, LI W J. Anti-inflammatory cytokines and depression [J]. Prog Biochem Biophys, 2014, 41(11): 1099-1108.
- [34] MILANESCHI Y, SIMMONS W K, VAN ROSSUM E F C, et al. Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms[J]. Mol Psychiatry, 2019, 24(1): 18-33.
- [35] ROBERTS R E, DELEGER S, STRAWBRIDGE W J, et al. Prospective association between obesity and depression: evidence from the Alameda County Study[J]. Int J Obes Relat Metab Disord, 2003, 27(4): 514-521.
- [36] STUNKARD A J, FAITH M S, ALLISON K C. Depression and obesity[J]. Biol Psychiatry, 2003, 54(3): 330-337.
- [37] LICHTMAN J H, BIGGER J T J, BLUMENTHAL J A, et al. Depression and coronary heart disease: recommendations for screening, referral, and treatment: A science advisory from the american heart association prevention committee of the council on cardiovascular nursing, council on clinical cardiology, council on epidemiology and prevention, and interdisciplinary council on quality of care and outcomes research: endorsed by the american psychiatric association[J]. Circulation, 2008, 118(17): 1768-1775.
- [38] CARNEY R M, FREEDLAND K E, SHELINE Y I, et al. Depression and coronary heart disease: a review for cardiologists[J]. Clin Cardiol, 1997, 20(3): 196-200.
- [39] CARNEY R M, FREEDLAND K E. Depression and coronary heart disease[J]. Nat Rev Cardiol, 2017, 14(3): 145-155.

(收稿日期:2019-09-06 编辑:王笑辉)