

· 药理与临床 ·

基于网络药理学的交泰丸治疗抑郁症作用机制研究

张 潇^{1,2}, 高 耀¹, 向 欢³, 秦雪梅¹, 田俊生^{1*}

1. 山西大学 中医药现代研究中心, 山西 太原 030006

2. 山西大学化学化工学院, 山西 太原 030006

3. 山西大学体育学院, 山西 太原 030006

摘 要:目的 筛选交泰丸抗抑郁主要活性成分,预测活性成分作用靶点,探讨其多成分-多靶点-多通路的抗抑郁作用机制。方法 采用 ADME/T 计算方法筛选交泰丸活性成分,依据中药系统药理学技术平台(TCMSP)、反向分子对接服务器(DRAR-CPI)、文本挖掘工具(CooLGeN)预测和筛选交泰丸的活性成分及其抗抑郁作用靶点。借助 Gephi 软件构建交泰丸活性成分-作用靶点网络,通过生物学信息注释数据库(DAVID)对靶点基因功能及代谢通路进行分析。结果 网络分析结果表明交泰丸中筛选得到 28 个活性成分,涉及靶点 38 个,主要通过参与神经营养因子信号通路、调节肌动蛋白细胞骨架和轴突导向因子从而改善神经元细胞的生长发育状况;调控 MAPK、Wnt 以及 ErbB 信号转导通路发挥抗抑郁作用。结论 为进一步深入开展交泰丸抗抑郁作用机制研究提供了新的思路和线索。

关键词: 交泰丸; 抑郁症; 网络药理学; 反向分子对接; 靶点

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)08-1584-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.08.016

An exploration on mechanism of antidepressant of Jiaotai Pills based on network pharmacology

ZHANG Xiao^{1,2}, GAO Yao¹, XIANG Huan³, QIN Xue-mei¹, TIAN Jun-sheng¹

1. Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

2. College of Chemistry and Chemical Engineering, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

3. School of Physical Education, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

Abstract: Objective To predict the action targets of antidepressant active ingredients of Jiaotai Pills to understand the “multi-components, multi-targets, and multi-pathways” mechanism. **Methods** ADME/T calculation method was used to filtrate the active components of Jiaotai Pills, and then forecast the targets of the main active ingredients according to Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP), reverse molecular docking database (DRAR-CPI), and text mining tools (CooLGeN). Besides, the Gephi software was used to construct Jiaotai Pills ingredients-targets network, while Biological information annotation databases (DAVID) was used to analyze the molecular function and biological process of the action targets. **Results** The network analysis indicated that total 28 active ingredients and their 38 targets were screened in Jiaotai Pills, which involved in regulation of actin cytoskeleton, MAPK signaling pathway, neurotrophin signaling pathway, Wnt signaling pathway, axon guidance, and ErbB signaling pathway. The antidepressant effect of Jiaotai Pills showed the features of traditional Chinese medicine in multi-components, multi-targets, and multi-pathways. **Conclusion** This study provides new clues for further basic study on the antidepressant pharmacological mechanism of Jiaotai Pills.

Key words: Jiaotai Pills; depression; network pharmacology; reverse molecular docking; target

交泰丸组方出自明·韩懋《韩氏医通》，由黄连、降心火以下交肾水；肉桂辛热入肾经，温升肾水以肉桂按 10 : 1 比例配伍而成。黄连苦寒入心经，清上济心火，二者一寒一热，一阴一阳，清心除烦，

收稿日期: 2016-10-08

基金项目: 中国博士后科学基金面上资助项目(2016M602414); 山西省科技重点研发计划(201603D3113013, 201603D321077)

作者简介: 张 潇(1990—), 男, 硕士生, 研究方向为中药神经药理。Tel: 15735158321 E-mail: zhang3348@126.com

*通信作者 田俊生, 男, 博士, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为中药药理与新药研发。Tel: (0351)7019297 E-mail: jstian@sxu.edu.cn

引火归源,交通心肾^[1-2]。交泰丸以其药简效佳,广泛应用于临床,常用于治疗抑郁症、失眠、糖尿病等疾病,取得了较好的效果^[3-6]。动物实验表明^[7],交泰丸对小鼠悬尾、小鼠强迫游泳抑郁模型有明显的抗抑郁作用。然而,由于中药复方化学成分多靶点的调节作用,使得交泰丸治疗抑郁症的作用机制仍并不明确,因此借助网络药理学的方法筛选交泰丸主要活性成分、挖掘抗抑郁作用靶点,对于从系统生物学角度整体阐释交泰丸治疗抑郁症的作用机制具有重要意义。

中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP)^[8]是一个整合药物代谢动力学、药物化学和药物-靶点蛋白网络-疾病网络的平台,该平台为从系统水平阐明中药靶点、研究中药作用机制、发现中药活性成分、进行老方优化和新复方配伍提供了基础,为现代中药研究带来了新的方法^[9]。Pei等^[10]利用该数据库发现驱白巴布期片中56个治疗白癜风的活性成分涉及83个作用靶点,可能通过免疫调节、神经调节的协同/合作方式治疗白癜风表皮细胞凋亡的抑制作用。陈建丽等^[11]利用TCMSP等生物信息学手段及酶联免疫吸附方法预测到复方柴归方超临界CO₂萃取组分的抗抑郁作用机制与神经递质转运体、代谢酶和受体、HPA轴分泌激素、免疫相关因子等相关。DRAR-CPI(<http://cpi.bio-x.cn/drar>)为采用DOCK分子对接程序开发的基于反向分子对接的服务器,它可以将药物分子和蛋白的三维结构特征进行对接,用基于蛋白-配体相互作用能的亲合性打分函数进行打分并排序,从而预测出药物分子的潜在靶点^[12]。Qi等^[13]通过DRAR-CPI平台对3种吩噻嗪类药物进行分析,并探讨其潜在的抗肿瘤机制;Chen^[14]利用PharmMapper对丹参酮II_A的作用机制进行研究,并成功的用DRAR-CPI进行了验证。以上研究表明,采用TCMSP数据库挖掘中药复方活性成分及其作用靶点,并结合基于反向分子对接的DRAR-CPI靶点预测的方法研究药物作用机制具有可行性。因此,本研究采用网络药理学方法研究交泰丸治疗抑郁症的可能作用机制,以期为进一步开展交泰丸实验研究及临床合理应用提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 主要化学成分的收集

利用TCMSP(<http://lsp.nwsuaf.edu.cn/index.php>),并结合TCMID(<http://www.megabionet.org/tcmid/>)及

TCM-PTD(<http://tcm.zju.edu.cn/>)等数据库收集交泰丸中黄连和肉桂中的主要化学成分,通过文献挖掘并利用PubChem(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)和Chemical Book(<http://www.chemicalbook.com/>)等平台对其分子结构进行确证,最后将化合物统一保存为mol2格式文件。

1.2 候选活性成分的筛选

中药多为口服制剂,须通过吸收、分布、代谢、排泄(ADME)过程到达靶点器官、组织发挥作用。其中口服生物利用度(OB)指的是药物的有效成分或活性基被吸收到达体循环并被吸收的速度与程度;类药性(DL)指药物包含一些特定的功能基团或者具有与大多数药物相同或相似的物理特征,这2个参数是中药成分ADME的关键参数^[15]。因此利用TCMSP数据平台,通过计算ADME值得出每一活性分子的ADME性质即对其OB、DL进行评估,选取同时满足OB 30%和DL 0.18的化学成分作为候选活性成分。

1.3 潜在靶点的预测

对接得分(Z-score)代表活性成分与蛋白质的相互作用强度。DRAR-CPI服务器(<http://cpi.bio-x.cn/drar>)采用双向Z-变换函数转换成Z分数从而提高预测准确性,服务器建议选取药物分子与蛋白质相互作用(chemical-protein)的Z-score < -0.5 纳入为潜在靶点。因此,登陆服务器上传筛选得到的交泰丸候选活性分子的mol2格式文件。下载计算结果,为进一步缩小范围和提高预测准确度,蛋白靶点纳入标准设为Z-score < -1。将筛选得到的蛋白靶点的PDB ID导入UniProt数据库,经过检索和转化操作得到交泰丸活性成分的基因靶点。在线文本挖掘服务器CoolGen(<http://ci.smu.edu.cn/CoolGen/>)^[16]可以通过输入关键词查找分析和关键词相关的人类基因。因此通过输入depression、depressive、depressed和antidepressant关键词搜索已报道的和抑郁症相关的基因,去除重复和假阳性基因,并逐一搜索文献验证,最后和交泰丸活性成分潜在的基因靶点匹配,得到交泰丸活性成分的抗抑郁潜在靶点。

1.4 网络分析和构建

根据上述预测结果,使用Gephi软件将筛选出来的候选活性成分、抗抑郁作用靶点构建活性成分-靶点网络^[17-18],并通过统计分析对网络的度(degree)进行分析。

1.5 靶点的生物过程分析和代谢通路分析

生物学信息注释数据库 (DAVID, <https://david.ncifcrf.gov/>) 为大规模的基因或蛋白列表提供系统综合的生物功能注释信息, 能够找出最显著富集的生物学注释^[19]。将筛选得到的交泰丸抗抑郁作用靶点导入 DAVID 数据库, 通过输入靶基因名称列表并限定物种为人, 并将所有靶基因名称校正为其官方名称 (official gene symbol), 经上述数据库检索和转化操作, 设定阈值 $P < 0.05$ 并用 GraphPad Prism 5 绘图, 进行 GO (gene ontology) 生物学过程富集分析和 KEGG (KEGG pathway analysis) 代谢通路富集分析。

2 结果

2.1 交泰丸中候选活性成分的筛选

通过 TCMSP、TCMID 和 TCM-PTD 等数据库以及文献挖掘, 分别在黄连和肉桂中收集到 71 个和 172 个主要化学成分, 对收集到的化学成分进行 ADME/T 计算 (OB 30% 和 DL 0.18) 以进一步筛选得到活性成分。此外, 虽然肉桂中肉桂醛、肉桂酸的 OB 和 DL 值较低, 但它们在肉桂中的量较高, 因此将肉桂醛、肉桂酸也纳入到活性成分中, 共得到候选活性成分 28 个, 其中黄连中 17 个、肉桂中 11 个, 见表 1。

2.2 靶点的预测

DRAR-CPI 返回结果中的 chemical-protein 打分值 ($Z\text{-score} < -1$) 共有 164 个蛋白靶点。用 Uniprot 输入 164 蛋白靶点的 PDB ID, 共对应得到 157 个基因靶点^[20]。将交泰丸潜在的 157 个基因靶点和运用 CoolGeN 文本挖掘在线网站搜索得到的文献报道和抑郁症相关的基因进行匹配, 共得到 38 个交泰丸潜在抗抑郁作用基因靶点, 见表 2。

2.3 活性成分-作用靶点网络的构建及分析

使用 Gephi 软件构建交泰丸活性成分-作用靶点的网络模型, 如图 1 所示。图中共产生 66 个节点, 564 个边。不同颜色的节点分别代表黄连、肉桂中的潜在活性成分和调节的抑郁靶点, 节点的大小代表节点度的大小, 边代表活性成分和抑郁靶点间的相互作用。从图中可看出交泰丸中不同的活性成分可作用于相同的靶点, 也可作用于不同的靶点, 充分体现了交泰丸多成分、多靶点的协同抗抑郁作用。其中具有较大度 ($\text{degree} > 10$) 的活性成分在黄连中有 10 个 (掌叶二萜酮、甲基黄连碱、黄柏内酯、黄连碱、非洲防己碱、药根碱、黄柏酮、

表 1 交泰丸中候选活性成分及部分药动学参数

Table 1 Active compounds in Jiaotai Pills with corresponding pharmacokinetic parameters

药物	序号	化学成分	OB/%	DL
黄连	1	黄连碱	30.41	0.86
	2	甲基黄连碱	41.62	0.87
	3	氧化小檗碱	38.29	0.82
	4	小檗浸碱	37.46	0.82
	5	小檗碱	34.19	0.78
	6	表小檗碱	40.03	0.78
	7	氢化小檗碱	47.23	0.77
	8	黄柏酮	48.30	0.77
	9	小檗红碱	35.29	0.73
	10	掌叶二萜酮	41.61	0.65
	11	非洲防己碱	64.60	0.65
	12	皮树脂醇	96.79	0.62
	13	药根碱	57.09	0.59
	14	黄柏内酯	62.87	0.57
	15	阿魏酸	30.49	0.24
	16	广玉兰内酯	63.71	0.19
	17	二氢欧山芹醇当归酸酯	53.06	0.36
肉桂	1	花青素	40.05	0.76
	2	肉桂新醇	105.95	0.57
	3	桂皮鞣质	62.93	0.53
	4	4-羟基苯甲醛	43.64	0.43
	5	异喇叭烯	45.02	0.28
	6	槲皮素	44.52	0.28
	7	榄香烯	49.32	0.24
	8	表儿茶素	49.10	0.22
	9	肉桂醛	12.21	0.05
	10	肉桂酸	25.57	0.02
	11	豆甾醇	43.83	0.76

氧化小檗碱、小檗红碱、广玉兰内酯), 肉桂中 3 个 (豆甾醇、肉桂新醇、花青素)。

2.4 靶点生物功能分析

图 2 为交泰丸活性成分抗抑郁靶点的 GO 生物学过程富集分析。分析结果显示, 预测靶点在生物过程中排列靠前的有细胞过程 (35 个靶点/92.1%)、代谢过程 (30 个靶点/78.9%)、免疫系统 (8 个靶点/21.1%) 以及调节生物体对应激的应答 (23 个靶点/60.5%) 等, 反映了抑郁症发病涉及体内多个生物过程的异常, 同时表明交泰丸通过改善这些生物过程可能是其发挥抗抑郁作用的机制之一。

表 2 交泰丸活性成分潜在抗抑郁作用基因靶点

Table 2 Information of potential targets for Jiaotao Pills treatment of depression

序号	PDB ID	基因靶点	靶蛋白
1	2ILK	IL10	cytokine synthesis inhibitory factor
2	1NHZ	NR3C1	glucocorticoid receptor
3	1C8P	CSF2RB	cytokine receptor common subunit beta
4	1J8F	SIRT2	NAD-dependent protein deacetylase sirtuin-2
5	1HDR	QDPR	dihydropteridine reductase
6	2BH9	G6PD	glucose-6-phosphate 1-dehydrogenase
7	1TVO	MAPK1	mitogen-activated protein kinase 1
8	1TYL	INS	insulin
9	1ZNQ	GAPDH	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase
10	1NSI	NOS2	nitric oxide synthase, inducible
11	1CVI	F3	tissue factor
12	1C8P	F2	prothrombin
13	1M4U	BMP7	bone morphogenetic protein 7
14	1GCZ	MIF	macrophage migration inhibitory factor
15	1KPF	HINT1	histidine triad nucleotide-binding protein 1
16	1J1B	GSK3B	glycogen synthase kinase-3 beta
17	2FOJ	TP53	cellular tumor antigen p53
18	2PVY	FGFR2	fibroblast growth factor receptor 2
19	1ICE	CASP1	caspase-1
20	1DIA	MTHFD1	C-1-tetrahydrofolate synthase, cytoplasmic
21	2FGI	FGFR1	fibroblast growth factor receptor 1
22	1QIP	GLO1	lactoylglutathione lyase
23	2CG5	FASN	fatty acid synthase
24	1DB4	PLA2G2A	phospholipase A ₂ , membrane associated
25	1FE3	FABP7	fatty acid-binding protein, brain
26	2C30	PAK6	serine/threonine-protein kinase PAK 6
27	Q9P286	PAK7	serine/threonine-protein kinase PAK 7
28	1YOL	SRC	proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src
29	1JWH	CSNK2A1	casein kinase II subunit alpha
30	1JWH	CSNK2B	casein kinase II subunit beta
31	1A2B	RHOA	transforming protein RhoA
32	1DS6	ARHGDIB	rho GDP-dissociation inhibitor 2
33	1M17	EGFR	epidermal growth factor receptor
34	1DS6	RAC2	ras-related C3 botulinum toxin substrate 2
35	1JNK	MAPK10	mitogen-activated protein kinase 10
36	2GU8	PRKACA	cAMP-dependent protein kinase catalytic subunit alpha
37	5P21	HRAS	GTPase HRas
38	1NY3	MAPKAPK2	MAP kinase-activated protein kinase 2

2.5 靶点代谢通路分析

图 3 为交泰丸抗抑郁作用预测靶点的 KEGG 代谢通路富集分析。其中 11 个靶点参与的通路富集有肌动蛋白细胞骨架的调节和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号转导通路 (28.9%), 8 个靶点参

与的通路富集有神经营养因子、ErbB、Wnt 信号通路 (21.1%), 7 个靶点参与调节轴突导向因子 (18.4%)。交泰丸主要活性成分的作用靶点分布于不同的代谢通路, 相互协调、共同调节是其抗抑郁的可能作用机制。

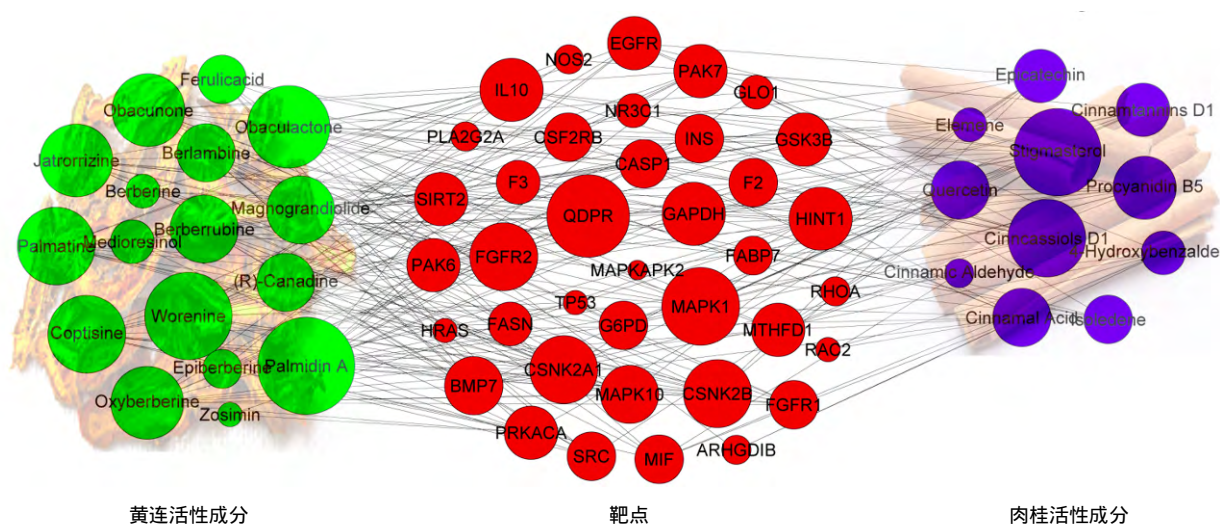


图 1 交泰丸活性成分-作用靶点网络

Fig. 1 Components-targets network of major active ingredients of Jiaotai Pills

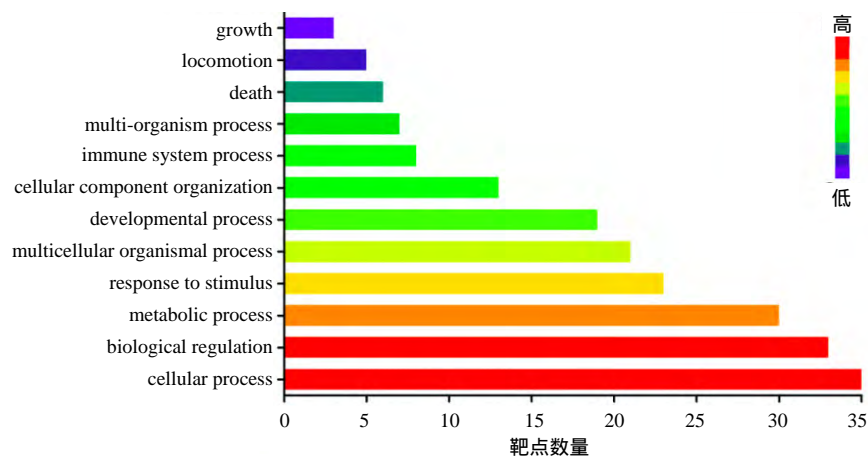


图 2 交泰丸活性成分潜在抗抑郁靶点的 GO 生物学过程富集分析

Fig. 2 Enriched gene ontology terms for biological processes from main active ingredients of Jiaotai Pills

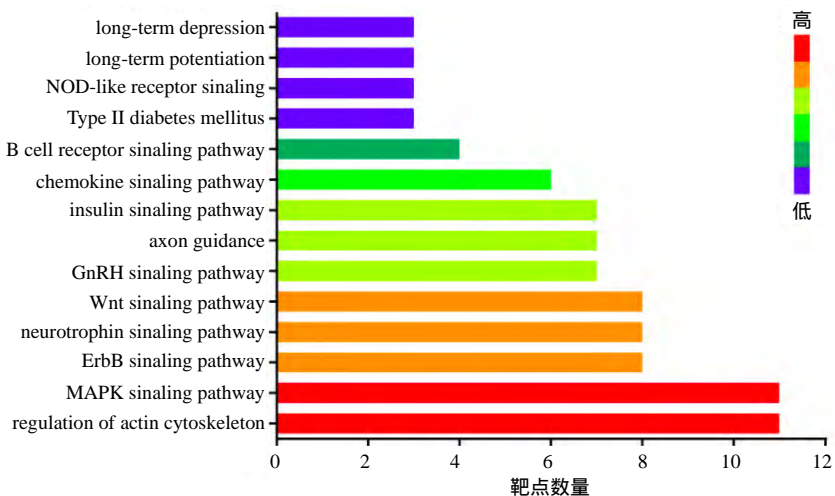


图 3 交泰丸活性成分潜在抗抑郁靶点的 KEGG 代谢通路富集分析

Fig. 3 Enriched KEGG pathways of potential targets from main active ingredients of Jiaotai Pills

3 讨论

文献报道交泰丸中黄连主要含有黄连碱、小檗碱、药根碱等成分^[21],其中小檗碱小剂量加强中枢神经系统兴奋,大剂量则有抑制中枢神经系统兴奋的作用;肉桂主要含有肉桂醛和肉桂酸等成分,具有明显的镇静催眠作用^[22]。本研究通过 ADME 筛选并借助 DRAR-CPI 数据库中的 chemical-protein 得到交泰丸潜在抗抑郁活性成分,建立起的活性成分-作用靶点网络(图 1)显示:黄连中的药根碱、黄连碱、小檗碱的 degree 值均大于 10,肉桂中肉桂酸(degree = 9)和肉桂醛(degree = 3) degree 值均小于 10,这和文献报道一致。另外,预测得到的具有较大度的黄连中成分有掌叶二萜酮(degree = 17)、甲基黄连碱(degree = 15)、黄柏内酯(degree = 14)等;肉桂中成分有豆甾醇(degree = 15)、肉桂新醇(degree = 13)、花青素(degree = 10),为进一步深入研究交泰丸抗抑郁作用药效物质基础提供了新的线索。

GO 生物学过程富集分析(图 2)结果可知,靶基因涉及细胞过程、代谢过程、免疫系统以及调节生物体对应激的应答等生物过程。这些生物过程都与神经系统的发育和功能密切相关,也可能参与抑郁症的病理和生理过程,这和文献报道的抑郁症发病机制复杂、涉及多个方面的生物过程相吻合^[23-24]。

KEGG 代谢通路富集分析(图 3)结果可知交泰丸活性成分相关靶点涉及参与神经营养因子信号通路、轴突导向因子、调节肌动蛋白细胞骨架、参与 MAPK、Wnt 以及 ErbB 等多条信号通路。其中肌动蛋白细胞骨架和神经元的形态、数目、突起的长度有着密切的联系^[25],轴突导向因子在神经元发出轴突、形成突触的过程中发挥重要作用^[26],神经营养因子在神经元细胞的增殖、存活、死亡方面起重要作用^[27],其信号通路可能介导大脑的高级活动,例如学习、记忆、行为等,还在神经系统中起调节突触连接、突触结构和神经递质的释放和增强等作用,其水平的改变可能会导致抑郁症、阿尔茨海默病等神经性疾病的发生。因此本研究中发现,11 个靶点参与调节肌动蛋白细胞骨架(28.9%)、8 个靶点参与神经营养因子信号通路(21.1%)、7 个靶点涉及调节轴突导向因子(18.4%),表明交泰丸中的活性成分可能通过去参与神经营养因子信号通路、调节肌动蛋白细胞骨架和轴突导向因子从而

去改善神经元细胞的生长发育状况而发挥抗抑郁作用。

研究发现抑郁障碍病人发病机制和 Wnt 信号通路、ErbB 信号通路相关^[28]。其中 Wnt 信号通路参与生物细胞增殖分化、细胞转运、肿瘤形成等过程,对脑细胞损伤后的再生过程有重要作用,尤其对胚胎期哺乳动物神经系统发生有重要的调控作用^[29]。ErbBs 信号通路的平衡对中枢髓鞘的发育至关重要,无论是上调或下调 ErbBs 信号通路都将使得髓鞘发育不足^[30]。MAPK 通路参与细胞生长、增殖和凋亡等生理过程,并影响神经突触可塑性。现已明确 MAPK 通路有 5 条,其中 ERK1/2 通路与抑郁症关系最为密切,在介导神经营养因子和生长因子的抗抑郁效应中起重要作用^[31]。本研究网络分析及靶点代谢通路富集分析结果显示:11 个靶点参与 MAPK 信号通路(28.9%)、8 个靶点参与 Wnt 信号通路(21.1%)、8 个靶点参与 ErbB 信号通路(21.1%),表明通过调控 MAPK、Wnt 及 ErbB 3 条信号转导通路可能是交泰丸发挥抗抑郁作用的另外机制之一。

综上所述,交泰丸可能是通过以下 2 种方式发挥抗抑郁作用:(1)参与神经营养因子信号通路、调节肌动蛋白细胞骨架和轴突导向因子从而去改善神经元细胞的生长发育状况;(2)调控 MAPK、Wnt 以及 ErbB 信号转导通路。预测所得交泰丸活性成分和抗抑郁靶点与已有文献报道结果较为接近,表明基于网络药理学的活性成分筛选和靶点预测具有一定的准确性,同时也揭示了交泰丸多成分、多靶点的协同抗抑郁作用特点。

参考文献

- [1] 张 敏,于春泉.交泰丸抗抑郁作用的研究进展[J].天津中医药,2012,29(1):101-104.
- [2] 王红丹.交泰丸“交通心肾”的配伍机理研究[D].广州:广州中医药大学,2008.
- [3] 周志焕,高 杉,李 琳,等.交泰丸临床及药理研究述要[J].天津中医药,2014,31(3):190-192.
- [4] 高孟翠,李 静,元媛媛.辨证治疗抑郁症 276 例临床观察[J].实用中医内科杂志,2013(7):80-81.
- [5] 潘 微.加味交泰丸治疗心肾不交型不寐的临床疗效研究[D].武汉:湖北中医药大学,2014.
- [6] 杨 帅,潘 晔,宋彦奇,等.交泰丸对抑郁大鼠行为学及脑内单胺类神经递质的影响[J].中草药,2016,47(23):4218-4223.
- [7] 于春泉,王 怡,高 杉,等.交泰丸不同配比抗抑郁

- 作用的实验研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(6): 225-228.
- [8] 汝锦龙. 中药系统药理学数据库和分析平台的构建和应用 [D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2015.
- [9] Zheng C, Pei T, Huang C, *et al.* A novel systems pharmacology platform to dissect action mechanisms of traditional Chinese medicines for bovine viral diarrhea disease [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2016, 94: 33-45.
- [10] Pei T L, Gao L, Zheng C L, *et al.* Systematic understanding the mechanisms of vitiligo pathogenesis and its treatment by Qubaibabufu formula [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 190: 272-287.
- [11] 陈建丽, 高 耀, 秦雪梅, 等. 基于网络药理学的复方柴归方超临界 CO₂ 萃取组分的抗抑郁作用机制 [J]. 药理学学报, 2016, 51(3): 388-395.
- [12] Luo H, Chen J, Shi L, *et al.* DRAR-CPI: a server for identifying drug repositioning potential and adverse drug reactions via the chemical-protein interactome [J]. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39(Suppl): 492-498.
- [13] Qi L, Ding Y Q. Potential antitumor mechanisms of phenothiazine drugs [J]. *Sci China: Life Sci*, 2013, 56(11): 1020-1027.
- [14] Chen S J. A Potential target of tanshinone IIA for acute promyelocytic leukemia revealed by inverse docking and drug repurposing [J]. *Asian Pac J Cancer P*, 2014, 15(10): 4301-4305.
- [15] Li J S, Zhao P, Li Y, *et al.* Systems pharmacology-based dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula Bufei Yishen as an effective treatment for chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Sci Rep*, 2015, doi: 10.1038/srep15290.
- [16] Wang J H, Zhao L F, Lin P, *et al.* GenCLiP 2. 0: a web server for functional clustering of genes and construction of molecular networks based on free terms [J]. *Bioinformatics*, 2014, 30(17): 2534-2536.
- [17] Bastian M, Heymann S, Jacomy M. Gephi: an open source software for exploring and manipulating networks [J]. *Int Conf Webl Soc Med*, 2009, 8: 361-362.
- [18] Jacomy M, Venturini T, Heymann S, *et al.* ForceAtlas2, a continuous graph layout algorithm for handy network visualization designed for the Gephi software [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e98679.
- [19] Dennis G, Sherman B T, Hosack D A, *et al.* DAVID: database for annotation, visualization, and integrated discovery [J]. *Genome Biol*, 2003, 4(9): R60.
- [20] Consortium U. Reorganizing the protein space at the universal protein resource (UniProt) [J]. *Nucleic Acids Res*, 2012(40): 71-75.
- [21] 卿大双, 罗维早, 孙建彬, 等. 一测多评法测定黄连及其炮制品中 6 种生物碱 [J]. 中草药, 2016, 47(2): 324-329.
- [22] 全世建, 王红丹, 刘彦凤. 交泰丸化学成分及药理作用的研究进展 [J]. 河南中医学院学报, 2007, 22(4): 83-84.
- [23] 王 睿, 黄树明. 抑郁症发病机制研究进展 [J]. 医学研究生学报, 2014, 27(12): 1332-1336.
- [24] 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.
- [25] 刘 晔. 突触可塑性及行为学相关的离子通道和信号传导通路及其他相关因素的研究 [D]. 天津: 南开大学, 2014.
- [26] Dickson B J. Molecular mechanisms of axon guidance [J]. *Science*, 2002, 298(5600): 1959-1964.
- [27] 薛小燕, 郭小华, 李 敏, 等. 神经营养因子研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(12): 3463-3466.
- [28] 范惠民, 吴文波, 牛 威, 等. 重症抑郁障碍外周血 microRNA 的生物信息学分析 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2015, 24(5): 418-422.
- [29] 李 慧, 黄景阳, 袁中瑞. Wnt 信号通路与神经发生的关系研究 [J]. 中华神经医学杂志, 2013, 12(11): 1177-1179.
- [30] 何 莉. ErbBs 信号通路对中枢神经系统髓鞘发育的机制研究 [D]. 杭州: 杭州师范大学, 2015.
- [31] 卢 峻, 杨秀岩, 华 茜, 等. cAMP 反应元件结合蛋白: 抗抑郁药信号转导通路的交汇点 [J]. 生理科学进展, 2008, 39(4): 371-374.