

# 基于数据挖掘的备选新处方“成分-疾病-靶标-通路”预测分析 ——以抗抑郁新方发现为例

黄海量,李灵,韩涛,滕佳林  
(山东中医药大学,山东 济南 250355)

**摘要:**目的:预测抗抑郁新方(香蒲解郁方)治疗抑郁症的分子作用机制。方法:使用整合药理学平台 V1.0 对通过文本挖掘获取的香蒲解郁方的中药成分及抑郁症疾病靶标数据进行靶标预测、蛋白质-蛋白质相互作用信息(PPI)、基因功能和通路富集等分析,构建香蒲解郁方治疗抑郁症疾病“成分-靶标-通路”多维网络并可视化展示,筛选核心成分、关键靶标与主要通路。结果:预测分析发现香蒲解郁方中有 219 个成分和 1925 个靶标与抑郁症相关,其中姜黄酮、姜黄素、挥发油、 $\alpha$ -细辛醚、 $\beta$ -细辛醚等为发挥抗抑郁作用的主要成分,5-羟色胺受体(HTR2C)、 $\delta$ 型阿片受体(OPRD1)、 $\mu$ 型阿片受体(OPRM1)、 $\kappa$ 型阿片受体(OPRK1)等为候选关键靶标,神经系统、神经网络信号通路、趋化因子信号通路等为主要通路。结论:通过整合药理学分析预测发现抗抑郁新处方-香蒲解郁方抗抑郁药化成分主要来自郁金、石菖蒲、香附、生姜、合欢皮,对神经和内分泌系统进行网络状综合调节为其主要作用机制。

**关键词:**香蒲解郁方;新方;机制;整合药理学平台;抑郁症

中图分类号:R749 文献标志码:A 文章编号:1000-4719(2019)06-1129-04

## Analysis on “Component - Target - Pathway” of Alternative New Prescription Xiangpu Jieyu Formula in Treatment of Depression Based on Data Mining

HUANG Hailiang, LI Ling, HAN Tao, TENG Jialin  
(Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, Shandong, China)

**Abstract:** Objective: To predict the molecular mechanism of the new anti-depression formula Xiangpu Jieyu Formula. Methods: Integrative pharmacology platform V1.0 provides the analysis between the Chinese native medicine ingredient of Xiangpu Jieyu Formula and the disease target data about depression. The analysis included target prediction, protein-protein interaction information (PPI), gene function and the enrichment of pathway and build the multidimensional network and visual display about “core ingredient-key target-main pathway” of Xiangpu Jieyu Formula which can treat depression. And we screened core components, key targets and major pathways. Results: Through the integration of pharmacological platform, 219 components and 1925 targets were predicted to be related to depression. Among components, ginger flavonoids, curcumin, volatile oil,  $\alpha$ -asarone and  $\beta$ -asarone are the main components that exert antidepressant effects. And the candidate key targets mainly included 5-hydroxytryptamine receptor 2C (HTR2C), Delta-type opioid receptor (OPRD1), Mu-type opioid receptor (OPRM1) and Kappa-type opioid receptor (OPRK1). The nervous system, neural network signal pathways and chemokine signal pathways are the

—<sup>[10]</sup>。故在血尿病各期治疗当中,都应重视搭配活血化痰药物的使用,力求止血不留瘀,化痰不伤正。

**参考文献**

[1] 周仲英. 中医内科学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2013:392-393.

基金项目:山东省重点研发计划(重点关键技术及重点产业关键技术)(2016CYJS08A01-6);山东省中医药科技发展计划项目(2017-018);全国名老中医药专家刘持年教授传承工作室建设项目(国中医药人教发[2014]20号);山东省名老中医药专家刘昭纯传承工作室建设项目(鲁卫中发展字[2018]1号);山东省高等学校科研发展计划项目(J18KB130)

作者简介:黄海量(1975-),男,山东滕州人,副教授,博士,在站博士后,研究方向:中药复方临床应用及药效物质基础研究。

通讯作者:滕佳林(1963-),男,山东费县人,教授,博士研究生导师,研究方向:中药复方临床应用及药效物质基础研究, E-mail: sd\_jia@163.com。

[2] 袁沛然. 中华医典[CD]. 长沙:湖南电子音像出版社, 2014.  
[3] 王盛隆,王强,孙增涛. 基于《中华医典》文献挖掘的哮喘组方用药规律初步探究[J]. 时珍国医药, 2017, 28(3):761-763.  
[4] 王松涛. 探索性因子分析与验证性因子分析比较研究[J]. 兰州学刊, 2006, 5(1):155-156.  
[5] 王建华,张哲,肖蕾,等. 因子分析结合关联规则探索心脑合病证候特点[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(9):3484-3489.  
[6] 何佳,卢秉久. 基于现代文献的中药复方防治脂肪肝用药规律探究[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(7):1364-1367.  
[7] 苏占东,游福成,杨炳儒. 关联规则的综合评价方法研究与实例验证[J]. 计算机应用, 2004, 24(10):17-20.  
[8] 曹式丽,杨洪涛,何永生. 系膜增生性肾炎尿素的临床辨治方案探讨[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2005, 6(5):291-292.  
[9] 唐容川. 血证论[M]. 上海:上海人民出版社, 1977:1-4.  
[10] 戴璐,武士锋,杨洪涛. 基于古籍文献探讨尿血病因病机源流[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14(6):563-564.

main pathways. Conclusion: Through integrated pharmacological analysis and prediction, the main anti-depression components about the new anti-depression formula Xiangpu Jieyu Formula come from Yujin, Shichangpu, Xiangfu, Shengjiang and Hehuanpi. And the formula can take network-type comprehensive regulation to nervous and endocrine system as the main mechanism.

Keywords: Xiangpu Jieyu Formula; new formula; mechanism; integrative pharmacology platform; depression

抑郁症是一种长期的精神、心理疾患,又称为抑郁障碍,是长期困扰人们健康的一种精神障碍。临床表现有情绪低落、思维反应迟钝、兴趣减退等,严重者会出现消极行为,具有高发病、高复发和高致残率等特点,严重危害人类的生理和心理健康。随着现代智能化科技的进步,生活节奏不断加快,患者数量逐年增加<sup>[1-3]</sup>。中药由于其作用温和,效果显著,且不良反应发生较少,逐渐被广大患者所接纳,使得中医药治疗抑郁症的优势逐日突显。笔者前期运用中医传承辅助系统(V2.5)对现代临床文献中治疗抑郁症的中药复方进行数据挖掘,提炼出抗抑郁备选新处方——香蒲解郁方<sup>[1]</sup>,为更好地优化处方、验证其有效性及潜在的作用机制,本文将整合药理学与网络药理学为指导,采用整合药理学平台(TCM-IP)对该方的主要化学成分、关键靶标、主要通路等进行筛选,构建“中药-化学成分-疾病-靶标-通路”多层次关联网络,对其治疗抑郁症的分子机制进行预测和阐释,从而减少未来作用机制研究的盲目性,并为该方的进一步优化与临床应用提供理论依据<sup>[4-5]</sup>。

1 材料与方法

1.1 数据来源

1.1.1 中药成分来源 中药化学成分数据源自 TCM-IP 中药成分数据库,通过中药信息添加完成“郁金”“石菖蒲”“枳壳”“香附”“合欢皮”“生姜”等中药成分的收集与建库。

1.1.2 疾病靶标来源 疾病靶标以 TCM-IP 自带抑郁症疾病靶标为主要来源,以“depress”作为疾病关键词进行检索,勾选检索出来的所有靶标,并与经文本挖掘获取的靶标进行比较分析,对 TCM-IP 中未包含的靶标采用人工录入方式进行添加,完成疾病靶标数据库的建立。

1.2 数据分析

1.2.1 参数设定 通过 TCM-IP 将纳入中药化学成分与已知药物化学成分库(Drug bank、PubChem 等数据库)进行相似性比较,选取相似性分数≥0.7 的成分进行候选靶标的预测。

1.2.2 “中药-化学成分-核心靶标-关键通路”多层次关联网络构建 通过 TCM-IP 数据分析模块,对潜在靶标与抑郁症疾病靶标之间“蛋白质-蛋白质相互作用信息(PPi)”,“关键靶标基因功能及通路富集”等进行分析,构建“中药-化学成分-核心靶标-关键通路”多层次关联网络并进行可视化展示。

2 结果

2.1 香蒲解郁方化学成分靶标预测结果

全方 6 味药共含有 219 种活性成分,预测靶标 1925 个,详见表 1。

对中药方剂候选靶标进行基因分析(表 2),可见候选靶标基因功能分析涉及谷胱甘肽过氧化酶活性,谷胱甘肽代谢、细胞氧化解毒、细胞质、谷氨酸转运等

条目。

表 1 “中药-成分-靶标”基本信息

Table with 3 columns: 中药名称, 成分数量, 预测靶标数量. Rows include 合欢皮, 生姜, 石菖蒲, 香附, 郁金, 枳壳.

表 2 香蒲解郁方候选靶标具有的功能信息列表

Table with 4 columns: ID, 条目, 数目, P 值. Rows list GO terms like glutathione derivative biosynthetic process, extracellular glutamate-gated ion channel activity, etc.

对中药方剂候选靶标进行通路富集分析(表 3)可见涉及通路有谷胱甘肽代谢,神经系统,细胞色素 P450 的异物代谢、氨基酸代谢、阿尔茨海默病、神经活性的配体-受体相互作用等通路。

表 3 香蒲解郁方候选靶标参与的通路信息列表

ID	条目	数目	P 值
hsa00480	Glutathione metabolism	33	1.05e-036
#	Metabolism of other amino acids	40	1.15e-031
hsa04724	Glutamatergic synapse	36	2.08e-025
hsa05204	Chemical carcinogenesis	24	8.01e-017
#	Nervous system	56	1.05e-016
hsa00980	Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450	23	1.51e-016
hsa00982	Drug metabolism - cytochrome P450	20	5.15e-014
#	Xenobiotics biodegradation and metabolism	24	1.68e-013
hsa00250	Alanine aspartate and glutamate metabolism	15	2.31e-013
hsa00330	Arginine and proline metabolism	16	7.48e-011
#	Amino acid metabolism	33	2.08e-010
hsa05031	Amphetamine addiction	16	7.59e-010
#	Environmental adaptation	21	9.36e-010
hsa05014	Amyotrophic lateral sclerosis (ALS)	13	1.09e-008
hsa00590	Arachidonic acid metabolism	14	2.48e-008
hsa04713	Circadian entrainment	17	2.66e-008
hsa04720	Long-term potentiation	14	4.62e-008
hsa05010	Alzheimer's disease	22	5.93e-008
hsa04080	Neuroactive ligand - receptor interaction	29	6.00e-008
hsa05033	Nicotine addiction	11	6.47e-008

## 2.2 香蒲解郁方治疗抑郁症的核心靶标网络、基因功能和通路富集分析结果

通过 TCM-IP 数据分析,共筛选出关键靶标 202 个,根据 degree 值对前 100 个靶点进行展示(见插页 I 图 1)。

药物靶标与疾病靶标基因功能分析显示:香蒲解郁方治疗抑郁症关键靶标具有的功能信息与细胞质、ATP 结合、蛋白激酶活性、化学突触传递、信号传导、酶结合、腺苷酸细胞活化 G 蛋白偶联受体信号通路、蛋白结合、细胞对机械刺激的反应、蛋白质磷酸化等相关(表 4)。

靶标通路富集分析结果显示:神经系统、雌激素信号通路、乙型肝炎、神经网络信号通路、趋化因子信号通路、前列腺癌、甲状腺激素信号通路、内分泌系统、促性腺激素信号通路、胆碱能突触、催产素信号通路、ErbB 信号通路、药物依赖、B 细胞受体信号通路、环境适应等为主要信号通路,并根据 P 值对前 20 条通路进行列表(表 5)。

## 2.3 香蒲解郁方治疗抑郁症的“中药-成分-靶标-通路”多维网络展示

通过整合药理学平台多维网络构建功能,实现“中药-成分-靶标-通路”多维网络构建并进行可

视化展示(见插页 I 图 2)。

表 4 香蒲解郁方治疗抑郁症关键靶标具有的功能信息

ID	条目	数目	P 值
GO:0005829	cytosol	102	3.86e-027
GO:0042493	response to drug	32	6.20e-022
GO:1901687	glutathione derivative biosynthetic process	12	8.39e-019
GO:0005524	ATP binding	57	2.99e-018
GO:0005886	plasma membrane	96	1.30e-016
GO:0004672	protein kinase activity	22	2.15e-016
GO:0016301	kinase activity	15	6.01e-016
GO:0007268	chemical synaptic transmission	22	2.42e-015
GO:0007165	signal transduction	44	3.08e-015
GO:0006749	glutathione metabolic process	13	8.24e-015
GO:0004364	glutathione transferase activity	11	4.75e-014
GO:0045471	response to ethanol	16	9.37e-014
GO:0004674	protein serine/threonine kinase activity	24	2.05e-013
GO:0019899	enzyme binding	23	3.29e-013
GO:0007204	positive regulation of cytosolic calcium ion concentration	16	4.50e-013
GO:0030168	platelet activation	15	8.86e-013
GO:0007189	adenylate cyclase - activating G - protein coupled receptor signaling pathway	11	1.78e-012
GO:0005515	protein binding	140	2.06e-012
GO:0071260	cellular response to mechanical stimulus	13	2.40e-012
GO:0006468	protein phosphorylation	26	2.67e-012

## 3 讨论

### 3.1 姜黄酮、姜黄素、β-细辛醚及挥发油为香蒲解郁方主要抗抑郁成分

通过整合药理学平台预测发现香附解郁方中共有 219 个成分与抑郁症相关,其中郁金、生姜中所含姜黄酮、姜黄素等成分均具有一定的抗抑郁作用,其中姜黄素可以使 5-羟色胺、去甲肾上腺素、5-羟(基)吲哚乙酸、4-二羟苯乙酸水平上升,从而起到抗抑郁作用<sup>[6]</sup>。石菖蒲所含挥发油、β-细辛醚等成分能增强脑皮质神经细胞的 Bcl-X 基因表达,其中 β-细辛醚易通过血脑屏障,在大脑中分布广泛且半衰期长于其他器官,可抑制脑皮质神经细胞和海马神经细胞 Bax 的基因表达,进而调节中枢神经系统功能发挥抗抑郁作用<sup>[7-8]</sup>。香附所含挥发油类化学组分具备神经保护、抗氧化、抗过敏等多种药理作用,其提取物可以明显升高小鼠大脑额叶皮质 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine 5-HT)和多巴胺含量,从而起到抗抑郁作用<sup>[9-10]</sup>。以上药物成为可以作为组分中药复方进行动物实验及临床试验研究。

表 5 香蒲解郁方治疗抑郁症关键靶标所参与的通路信息

ID	条目	数目	P 值
#	Nervous system	72	2.27e-035
hsa04915	Estrogen signaling pathway	33	2.34e-027
hsa05161	Hepatitis B	35	1.03e-023
hsa04722	Neurotrophin signaling pathway	32	2.81e-023
hsa04062	Chemokine signaling pathway	38	9.11e-023
hsa05215	Prostate cancer	28	1.23e-022
hsa04919	Thyroid hormone signaling pathway	30	4.44e-021
#	Endocrine system	63	8.59e-019
hsa04912	GnRH signaling pathway	25	1.49e-018
hsa05213	Endometrial cancer	20	2.01e-018
hsa05223	Non-small cell lung cancer	20	1.14e-017
hsa04917	Prolactin signaling pathway	22	1.18e-017
hsa05220	Chronic myeloid leukemia	22	1.65e-017
hsa04725	Cholinergic synapse	26	2.72e-017
hsa04921	Oxytocin signaling pathway	30	3.03e-017
hsa04012	ErbB signaling pathway	23	7.55e-017
hsa04713	Circadian entrainment	24	8.19e-017
#	Substance dependence	38	1.96e-016
hsa04662	B cell receptor signaling pathway	21	1.97e-016
#	Environmental adaptation	26	2.55e-016

3.2 五羟色胺受体 (HTR2C)、 $\delta$  型阿片受体 (OPRD1)、 $\mu$  型阿片受体 (OPRM1)、 $\kappa$  型阿片受体 (OPRK1) 等为香蒲解郁方治疗抑郁症的主要候选靶标

通过整合药理学共预测出相关靶标 1925 个,根据“中药靶标-疾病基因互作网络”的核心节点与 degree 值关系,筛选出五羟色胺受体 (HTR2C)、 $\delta$  型阿片受体 (OPRD1)、 $\mu$  型阿片受体 (OPRM1)、 $\kappa$  型阿片受体 (OPRK1) 等 4 个主要候选靶标。以上 4 个靶点通过 UniProt 数据库查询发现具有对情绪调节作用,其中有研究发现 5-HTR2C 在抑郁症模型大鼠海马中呈过表达<sup>[11]</sup>,临床研究亦发现三环类、SSRI 类抗抑郁药物具有 5-HTR2C 的拮抗效应<sup>[12]</sup>; $\delta$ 、 $\mu$ 、 $\kappa$  型阿片受体与痛觉整合与感受有关,其在边缘系统及蓝斑核密度最高,涉及情绪及精神活动的调节,为潜在的抑郁治疗靶点<sup>[13-14]</sup>。因此可将上述靶标作为该方实验验证的重要观察指标进行监测。

3.3 对神经和内分泌系统进行网络状综合调节为香蒲解郁方抗抑郁的主要调节机制

通过对靶标、基因、通路富集分析,以及“中药-成分-靶标-通路”多维网络构建发现:香蒲解郁方主要抗抑郁药化学成分来自香附、石菖蒲、郁金、生姜、合欢皮,其作用可能与调节甲状腺激素信号通路、趋化因子信号转导通路、内分泌系统、神经系统等通路有关。这与抑郁症发病机制有一定程度的吻合,说明整合药理学平台在预测中药以及复方作用机制方面具有较高的准确性。

3.4 整合药理学为构建中药复方组方优化技术的关键环节之一

以整合药理学与网络药理学为指导,采用中药整合药理学计算平台 (V1.0) 对经中医传承辅助系统 (V2.5) 数据挖掘提炼出的备选新处方进行“中药方剂-化学成分-作用靶标-疾病靶标”多维度关联研究,不仅可以对备选新处方的有效性进行验证,还可以对其药效物质基础及其分子机制进行预测<sup>[4,18]</sup>,为备选新处方优化及作用机制研究提供重要的参考依据,为构建“文献或名老中医专家经验挖掘形成新处方——网络药理学验证并优化处方——药物相互动力学方法实施剂量赋值”的中药复方组方优化技术的关键环节之一。

参考文献

[1] 黄海量,汤继芹,吕征,等.基于中医传承辅助系统的现代中医文献治疗抑郁症新方发现研究[J].山东中医杂志,2016,35(5):383-386.

[2] Marta M, José L A, J S M, et al. Depressive disorders and suicide: Epidemiology, risk factors, and burden [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2013, 37(10):2372-2374.

[3] Ronald C. Kessler, Evelyn J. Bromet, The Epidemiology of Depression Across Cultures [J]. Annu Rev Publ Health, 2013, 34(1):119-138.

[4] 许海玉,杨洪军.整合药理学:中药现代研究新模式[J].中国中药杂志,2014,39(3):357.

[5] 李森,唐仕欢,刘金玲,等.基于数据挖掘和整合药理学的人参用药规律分析及治疗冠心病的分子机制探讨[J].中国中药杂志,2018,43(7):1-8.

[6] 张印辉,孙宁,姜黄多种生物活性及其机制的研究进展[J].中国医药指南,2013,11(9):441-442.

[7] 王联生,潘菊华.石菖蒲治疗抑郁症的研究进展[J].环球中医药,2017,10(4):509-512.

[8] 魏刚,方永奇,柯雪红,等.石菖蒲开窍醒神物质基础的药学系列研究[J].中国中医药信息杂志,2005,12(8):51-53.

[9] 周中流,刘永辉.香附提取物的抗抑郁活性及其作用机制研究[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(7):191-193.

[10] 王联生,潘菊华.香附及其复方抗抑郁应用[J].时珍国医国药,2017,28(5):1180-1182.

[11] Visser A K, Kleijn J, van Faassen M H, et al. Serotonin-2C antagonism augments the effect of citalopram on serotonin and dopamine levels in the ventral tegmental area and nucleus accumbens [J]. Neurochem Int, 2015, 81:10.

[12] Millan M J. Serotonin 5-HT2C receptors as a target for the treatment of depressive and anxious states: focus on novel therapeutic strategies [J]. Therapie, 2005, 60(5):441.

[13] Lutz P E, Kieffer B L. Opioid receptors: distinct roles in mood disorders [J]. Trends Neurosci, 2013, 36(3):195.

[14] Swann G, Byck G R, Dick D M, et al. Effect of OPRM1 and stressful life events on symptoms of major depression in African American adolescents [J]. J Affect Disord, 2014, 162:12.

[15] Filho C B, Del F L, de Gomes M G, et al. Kappa-opioid receptors mediate the antidepressant-like activity of hesperidin in the mouse forced swimming test [J]. Eur J Pharmacol, 2013, 698(1/3):286.

[16] Kabli N, Nguyen T, Balboni G, et al. Antidepressant-like and anxiolytic-like effects following activation of the  $\mu$ - $\delta$  opioid receptor heteromer in the nucleus accumbens [J]. Mol Psychiatry, 2014, 19(9):986.

[17] Yang H J, Xu H Y. Integrative pharmacology: research of Yuanhu Zhitong prescription [M]. Beijing: Science Press, 2015.

[18] 马艳,张迎春,陶野,等.基于整合药理学策略的元胡止痛方研究进展[J].中国中药杂志,2015,40(6):1048.

# 基于数据挖掘的备选新处方“成分-疾病-靶标-通路”预测分析 ——以抗抑郁新方发现为例 黄海量 (正文见1129~1132页)

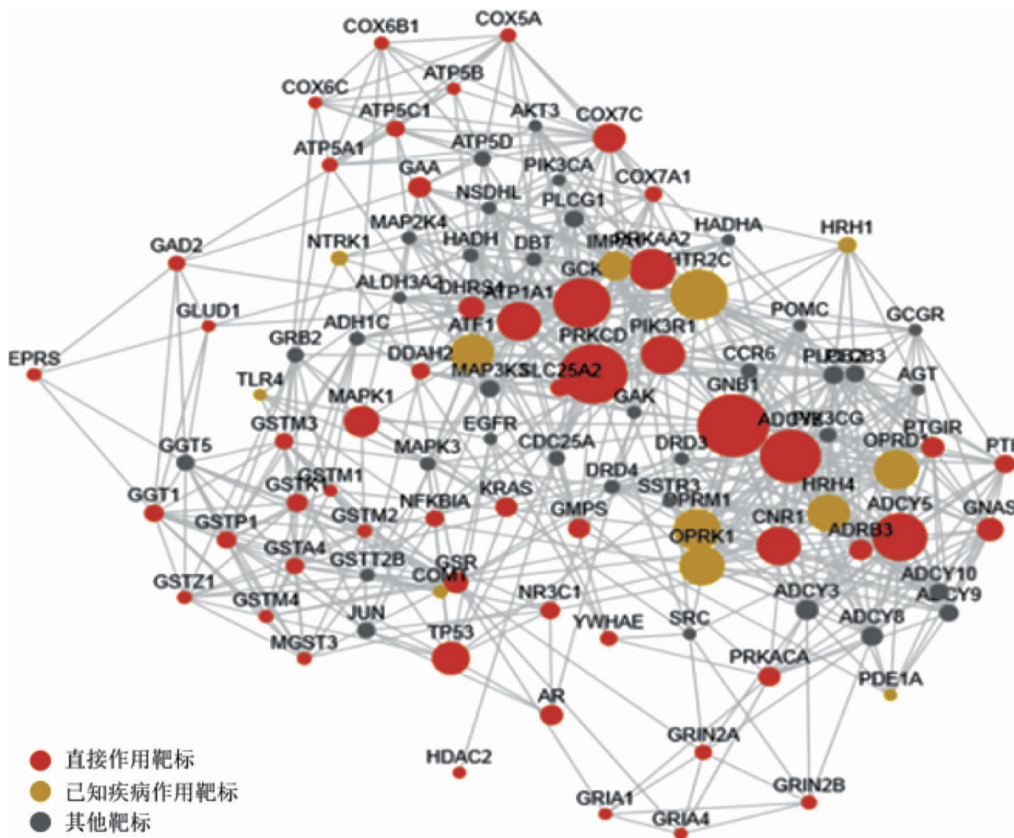


图1 香蒲解郁方调节抑郁症的候选靶标网络

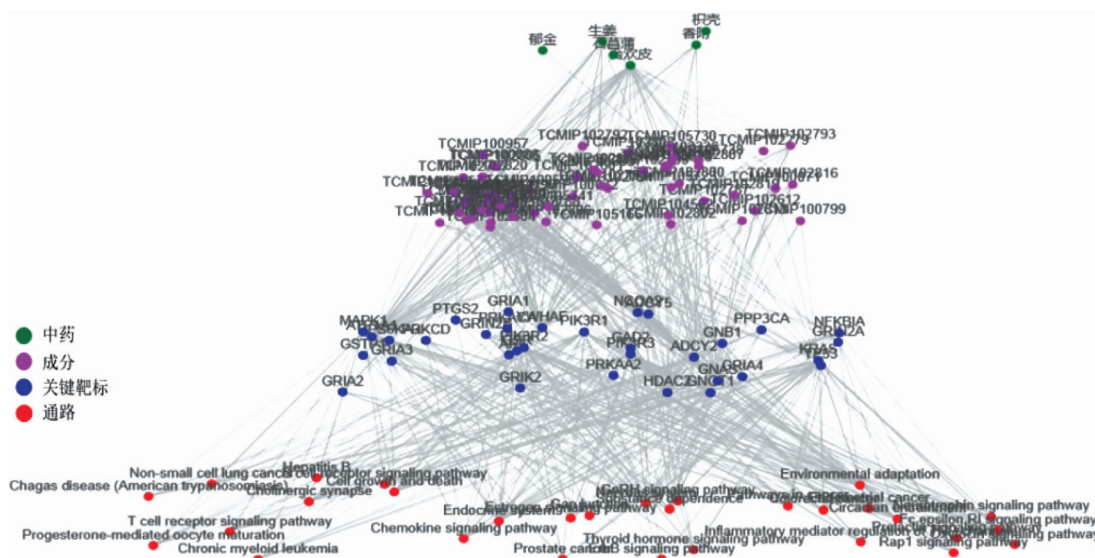


图2 香蒲解郁方治疗抑郁症“核心成分-关键靶标-主要通路”多维网络关系图