

基于网络药理学与分子对接技术探讨温胆汤治疗青少年抑郁症的作用机制



俞院红¹, 张迪²

1. 江西中医药大学临床医学院 (南昌 330006)

2. 江西中医药大学附属医院儿科 (南昌 330006)

【摘要】目的 运用网络药理学与分子对接技术探究温胆汤治疗青少年抑郁症的潜在作用机制。**方法** 通过TCMSP、SymMap、Pubchem、SwissADME等数据库收集并筛选得到温胆汤的药物核心活性成分,再利用SwissTargetPrediction及SuperPred数据库完成其靶点预测;在GeneCards数据库中检索得到青少年抑郁症的疾病靶点。将药物及疾病靶点标准基因名导入Venny中得到交集靶点后,借助STRING数据库及Cytoscape 3.10.0软件筛选出核心靶点;使用DAVID数据库对交集靶点开展基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析;最后采用AutoDock Tools-1.5.6软件开展分子对接模拟,并通过PyMOL 3.1.0软件完成结果可视化展示。**结果** 纳入半夏、枳实、竹茹、陈皮、茯苓、甘草、生姜、大枣8味中药的134个活性成分,其中主要活性成分为5,7,4'-三甲基芹菜素(5,7,4'-TMA)、(+)-儿茶素、四甲氧基木犀草素、甜橙素、2-(3,4-二羟基苯基)-5,7-二羟基-6-(3-甲基-2-丁烯基)色原酮(6-PQC)等;依据Probability > 0.2选取了230个药物作用靶点,依据Relevance score选取了1 314个疾病靶点;获得125个交集靶点,过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPARG)、信号转导及转录激活因子3(STAT3)、前列腺素内过氧化物合酶2(PTGS2)、糖原合成酶激酶3 β (GSK3B)、基质金属蛋白酶9(MMP9)等30个核心靶点;KEGG通路富集分析结果显示,温胆汤治疗抑郁主要涉及神经活性配体-受体相互作用、钙信号通路、癌症通路、化学致癌作用-受体激活、5-羟色胺能突触、环磷酸腺苷信号通路等。分子对接验证显示,温胆汤中的5,7,4'-TMA、(+)-儿茶素、6-PQC等关键活性成分与PPARG、GSK3B、PTGS2等核心靶点结合活性较强。**结论** 温胆汤通过“多成分协同、多靶点调控”机制,靶向关键蛋白以改善神经炎症、神经递质失衡及神经可塑性缺陷,从而缓解青少年抑郁。本研究初步阐明其作用机制,为临床运用提供理论参考,但仍需体内外实验进一步验证。

【关键词】 青少年; 抑郁症; 温胆汤; 网络药理学; 分子对接

【中图分类号】 R285.5

【文献标识码】 A

Exploring the mechanism of Wendan decoction in treating adolescent depression based on network pharmacology and molecular docking technology

YU Yuanhong¹, ZHANG Di²

1. School of Clinical Medicine, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330006, China

2. Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine,

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202604062

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(82305314)

通信作者: 张迪, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, Email: zhangdi@jxutcm.edu.cn

<https://yxqy.whuzhmedj.com>

Nanchang 330006, China

Corresponding author: ZHANG Di, Email: zhangdi@jxutcm.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To investigate the potential mechanisms underlying the therapeutic effects of Wendan decoction on adolescent depression by integrating network pharmacology and molecular docking techniques. **Methods** Core active ingredients of Wendan decoction were collected and screened using databases including TCMSP, SymMap, PubChem, and SwissADME. Target predictions for these ingredients were performed using SwissTargetPrediction and SuperPred. Disease targets associated with adolescent depression were retrieved from the GeneCards database. The standard gene names of drug and disease targets were imported into Venny to identify intersection targets. Subsequently, core targets were screened using the STRING database and Cytoscape 3.10.0 software. Gene ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses of the intersection targets were conducted using the DAVID database. Finally, molecular docking simulations were performed using AutoDock Tools-1.5.6, and the results were visualized using PyMOL 3.1.0 software. **Results** A total of 134 active ingredients were identified from eight herbs: *Pinellia ternata*, *Aurantii Fructus Immaturus*, *Bambusae Caulis in Taeniam*, *Citri Reticulatae Pericarpium*, *Poria*, *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*, *Zingiberis Rhizoma Recens* and *Jujubae Fructus*. The major active ingredients included 5,7,4'-trimethylapigenin (5,7,4'-TMA), (+)-catechin, tetramethoxyluteolin, sinensetin, and 2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-6-(3-methylbut-2-enyl)chromone (6-PQC). Based on a probability threshold > 0.2, 230 drug targets were selected, while 1,314 disease targets were identified based on the relevance score. This yielded 125 intersection targets, with 30 core targets highlighted, including peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARG), signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (PTGS2), glycogen synthase kinase-3 beta (GSK3B), and matrix metalloproteinase 9 (MMP9). KEGG pathway enrichment analysis indicated that the therapeutic mechanism of Wendan decoction in treating depression primarily involves neuroactive ligand-receptor interaction, calcium signaling pathway, cancer pathways, chemical carcinogenesis-receptor activation, serotonergic synapse, and cAMP signaling pathway. Molecular docking validation demonstrated that key active ingredients of Wendan decoction, such as 5,7,4'-TMA, (+)-catechin, and 6-PQC, exhibited strong binding affinity to core targets including PPARG, GSK3B, and PTGS2. **Conclusion** Wendan decoction alleviates adolescent depression through a "multi-component synergy and multi-target regulation" mechanism. It targets key proteins to ameliorate neuroinflammation, neurotransmitter imbalance, and neuroplasticity deficits. This study preliminarily elucidates the underlying mechanisms, providing a theoretical reference for clinical application; however, further *in vitro* and *in vivo* experiments are required for validation.

【Keywords】 Adolescent; Depression; Wendan decoction; Network pharmacology; Molecular docking

近年来,青少年抑郁症的发病率逐年上升,已成为严重影响青少年身心健康的重大公共卫生问题^[1]。据世界卫生组织流行病学数据,抑郁症是全球10~19岁儿童青少年患病和致残的首要诱因^[2]。与成年患者以持续性的情绪低落、兴趣丧失为核心特征不同,青少年因神经发育未成熟及社会心理适应机制独特,非典型表现更为突出:情绪维度上敌对、强迫及消极倾向更为突出;认知维度上信息处理与工作记忆受损严重;行为维度上躯体化焦虑高发,常伴厌学逃学,极易导致

临床误诊;风险维度上冲动性自伤及自杀意念频发,且高度依赖亲子冲突与社会支持匮乏等环境因子^[3]。现有西医治疗受限于药物不良反应及耐药性,且难以适配青少年大脑的神经重塑特性。青少年处于突触修剪与功能连接网络动态构建的关键期,其大脑结构及功能连接与成人存在本质差异。这种神经发育的异质性导致基于成人脑图谱制定的药物剂量、物理刺激靶点及心理干预策略,在青少年群体中往往因靶点错位或神经可塑性不匹配而疗效受限,甚至诱发不良反应。因

此, 青少年抑郁症的治疗需充分考虑其独特的神经发育特征。中医药“多成分、多靶点、多通路”的整体干预优势, 为突破当前临床治疗瓶颈提供了研究思路。现代研究表明, 温胆汤作为清化痰热、和中安神的中医经典方剂在改善焦虑、抑郁等情志病方面具有良好的临床疗效^[4-6]。然而, 其针对青少年抑郁症的特异性分子机制尚待阐明, 本研究结合网络药理学与分子对接技术, 构建“药物-成分-靶点”网络, 系统筛选温胆汤治疗青少年抑郁症的核心活性成分, 并验证其与潜在作用靶点的结合活性, 旨在从分子水平探讨温胆汤治疗青少年抑郁症的生物学基础, 为相关基础研究及温胆汤的临床应用提供理论支持。

1 资料与方法

1.1 药物活性成分筛选

在中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP, https://www.tcmsp-e.com/load_intro.php?id=43) 中, 以“半夏”“枳实”“陈皮”“茯苓”“甘草”“生姜”“大枣”等为检索词, 获取药物化学成分, 按口服生物利用度 (oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 、类药性 (drug-likeness, DL) ≥ 0.18 的标准初步筛选活性成分; 通过 SymMap 数据库 (<http://www.symmap.org/>) 检索竹茹的化学成分。采用 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 获得所有活性成分的 SMILE 号, 将其导入 SwissADME 平台 (<http://www.swissadme.ch/>), 以胃肠道吸收 (GI absorption) 为“High”且 DL 为“Yes”的对应靶点数量 ≥ 3 个为筛选条件, 进一步筛选温胆汤的核心活性成分。

1.2 药物作用靶点筛选

通过 SwissTargetPrediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>)、SuperPred (https://prediction.charite.de/subpages/target_prediction.php) 等数据库对筛选得到的药物核心活性成分进行靶点预测。整合数据并去重后以预测概率值 (probability) > 0.2 对靶点进行筛选, 用 UniProt 数据库 (<https://www.uniprot.org/uniprotkb>) 对靶点蛋白名称进行标准化校正, 再次去重整理后, 获得温胆汤药物核心活性成分的靶点数据。

1.3 青少年抑郁相关靶点筛选预测

在 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>) 中, 以“Adolescent depression”为检索词,

获取青少年抑郁症的疾病靶点, 依据 Relevance score 排序后, 进行 3 轮中位数筛选以逐步提高靶点相关性, 每轮均基于当前数据集的中位数设定阈值, 保留大于阈值的靶点。在 UniProt 中将所得疾病靶点蛋白转换为相应基因名, 借助 Venny 在线工具 (<https://bioinfo.p.cn.b.csic.es/tools/venny/index.html>) 对药物和疾病靶点进行分析, 获取交集靶点及其可视化图。

1.4 富集分析及其可视化

将交集靶点导入 DAVID (Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery) 数据库 (<https://davidbioinformatics.nih.gov/>) 后, 设定基因标识符为“OFFICIAL_GENE_SYMBOL”, 研究物种为“Homo sapiens”, 列表类型为“Gene List”, 显著性筛选标准为 $P < 0.05$, 提交后得到分析数据。在微生信平台 (<https://www.bioinformatics.com.cn/>), 对基因本体 (gene ontology, GO) 富集中的生物过程 (biological process, BP)、细胞组分 (cellular component, CC)、分子功能 (molecular function, MF) P 值前 10 位, 以及京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 通路富集分析中 P 值前 20 位的条目进行可视化分析。

1.5 蛋白质-蛋白质相互作用网络构建与分析

将交集靶点导入 STRING 数据库 (<https://cn.string-db.org/>), 设定物种为“Homo Sapien”, 最低蛋白互作分数为 0.40, 构建蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络。通过 Cytoscape 3.10.0 软件对其进行可视化并筛选核心靶点。

1.6 药物-成分-靶点-通路-疾病网络图绘制

将药物、活性成分、交集靶点 KEGG 通路、疾病名称等整理成网络文件及 type 文件, 并导入 Cytoscape 3.10.0 软件中, 构建药物-成分-靶点-通路-疾病网络图, 并获得度值排名前 5 的药物活性成分。

1.7 分子对接验证

从 PubChem 数据库中下载药物活性成分的 SDF 结构文件, 导入 ChemDraw 22.0.0 软件中进行结构优化, 选取能量最低的构象 (最小结合能) 后导出为 mol2 格式文件。随后将 mol2 文件导入

AutoDock Tools-1.5.6软件中,依次完成加氢、配体设定、扭转键检测及中心定义等预处理操作,最终导出为pdbqt格式文件;于蛋白质数据库(PDB, <https://www.rcsb.org/>)下载核心靶点pdb格式文件,导入AutoDock Tools-1.5.6软件中去水、加氢、选为受体,导出为pdbqt格式文件;再采用AutoDock Tools-1.5.6软件开展分子对接,依据对接评分筛选结合活性较强的活性成分与靶点蛋白组合,并用PyMOL 3.1.0软件对其进行可视化分析。

2 结果

2.1 药物活性成分筛选

将TCMSP、SymMap数据库中检索到的化学成分,以OB $\geq$ 30%、DL $\geq$ 0.18为标准进行筛选,最终从8味药材中共筛选出186个活性成分,其中甘草92个、大枣28个、枳实22个、茯苓15个、半夏13个、竹茹7个、陈皮5个、生姜4个。借助PubChem、SwissADME等平台,以GI absorption为“High”、DL为“Yes”的项目 $\geq$ 3个为条件筛选,共获得139个活性成分,其中半夏5个、枳实18个、竹茹5个、陈皮4个、茯苓1个、生姜2个、大枣19个、甘草85个;对上述成分进行汇总去重后,最终确定温胆汤活性成分134个。

2.2 药物作用靶点筛选

通过SwissTargetPrediction对其中132个药物活性成分进行靶点预测,在SuperPred数据库对甘草中的鳞叶甘草素B (glepidotin B)、(-)-medicocarpin 2个活性成分进行靶点预测。在UniProt数据库对靶点蛋白名称进行标准化校正后,去重后共得到1 055个药物作用靶点,再以probability > 0.2为条件进行筛选,最终得到230个药物作用靶点。

2.3 青少年抑郁症相关靶点筛选预测

使用GeneCards数据库检索到青少年抑郁症的11 527个疾病靶点,依据Relevance score排序后,进行3轮中位数筛选后(M1=1.66, M2=3.58, M3=5.56),最终得到1 314个疾病靶点。将其药物作用靶点在Venny中相映射,得到125个交集靶点(图1)。

2.4 富集分析及其可视化

GO功能富集分析共得到734条富集条目,其中BP 490条,主要与丝裂原活化蛋白激酶级联反

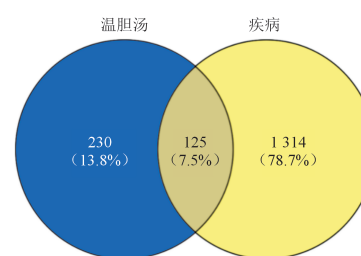


图1 温胆汤靶点-青少年抑郁症相关靶点韦恩图

Figure 1. Venn diagram of Wendan decoction targets and adolescent depression-related targets

应的正调控、胰岛素样生长因子受体信号通路、化学突触传递、对外源性刺激的反应、兴奋性突触后电位等有关;CC 86条,主要包括质膜、树枝状、突触、突触后膜、受体复合物等;MF 158条,主要涉及相同蛋白结合、酶结合、蛋白酪氨酸激酶胶原蛋白受体活性、胎盘生长因子受体活性、胰岛素受体活性等。将P值排名前10位的条目进行可视化展示(图2)。

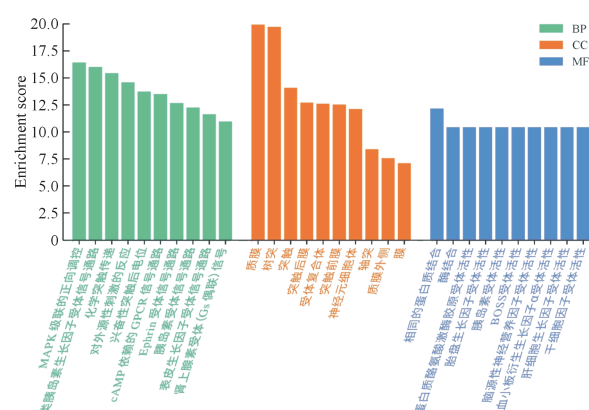


图2 GO功能富集分析

Figure 2. GO functional enrichment analysis

KEGG通路富集共得到148条通路,温胆汤治疗青少年抑郁,主要涉及神经活性配体-受体相互作用、钙信号通路、癌症中的通路、化学致癌作用-受体激活、5-羟色胺能突触、环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)信号通路、激素信号转导、癌症中的中心碳代谢等。将P值排名前20位通路进行可视化展示(图3)。

2.5 PPI网络构建与分析

将交集靶点导入STRING数据库中构建PPI网络,并采用Cytoscape 3.10.0软件对其可视化分析(图4)。该网络共包含125个节点,节点对应靶点,连线代表靶点间的相互作用,连接密度越高,提示靶点关联程度越强。

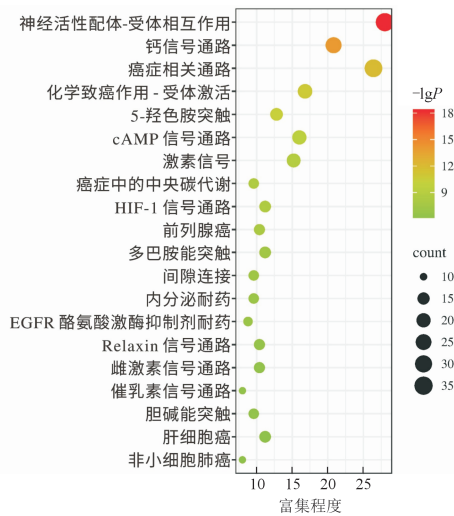


图3 KEGG通路富集分析

Figure 3. KEGG pathway enrichment analysis

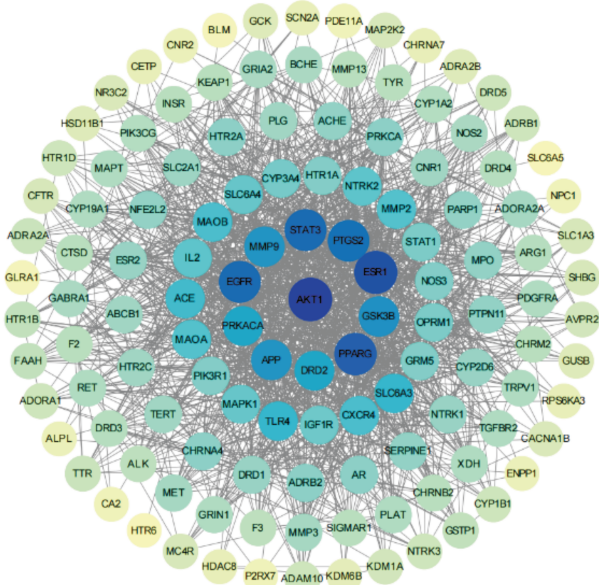


图4 温胆汤治疗青少年抑郁靶点 PPI 网络

Figure 4. PPI network of targets of Wendan decoction in the treatment of adolescent depression

根据度值、介数中心性、紧密中心性等筛选出蛋白激酶 B1 (AKT serine/threonine kinase 1, AKT1)、雌激素受体 1 (estrogen receptor 1, ESR1)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ)、信号转导及转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、前列腺素内过氧化物合酶 2 (prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2)、糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3

beta, GSK3B)、 β -淀粉样前体蛋白 (amyloid beta precursor protein, APP)、基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase 9, MMP9)、多巴胺受体 D₂ (dopamine receptor D₂, DRD2)、蛋白激酶 A 催化亚基 α (protein kinase CAMP-activated catalytic subunit alpha, PRKACA)、多巴胺转运蛋白 (solute carrier family 6 member 3, SLC6A3)、Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)、血管紧张素转化酶 (angiotensin I converting enzyme, ACE)、单胺氧化酶 B (monoamine oxidase B, MAOB)、CXC 趋化因子受体 4 (C-X-C motif chemokine receptor 4, CXCR4)、单胺氧化酶 A (monoamine oxidase A, MAOA)、神经营养受体酪氨酸激酶 2 (neurotrophic receptor tyrosine kinase 2, NTRK2)、5-羟色胺转运蛋白 (solute carrier family 6 member 4, SLC6A4)、细胞色素 P450 3A4 (cytochrome P450 family 3 subfamily A member 4, CYP3A4)、 μ 型阿片受体 (opioid receptor mu 1, OPRM1)、代谢型谷氨酸受体 5 (glutamate metabotropic receptor 5, GRM5)、 β_2 肾上腺素能受体 (adrenoceptor beta 2, ADRB2)、蛋白激酶 C α (protein kinase C alpha, PRKCA)、5-羟色胺受体 2A (5-hydroxytryptamine receptor 2A, HTR2A)、乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase, ACHE)、Poly (ADP-核糖) 聚合酶 1 [poly (ADP-ribose) polymerase 1, PARP1]、葡萄糖转运蛋白 1 (solute carrier family 2 member 1, SLC2A1)、端粒酶逆转录酶 (telomerase reverse transcriptase, TERT)、腺苷 A_{2A} 受体 (adenosine A_{2A} receptor, ADORA2A)、瞬时受体电位香草酸亚型 1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) 等 30 个核心靶点。

2.6 温胆汤-成分-靶点-通路-疾病网络图绘制

将数据导入 Cytoscape 3.10.0 软件中绘制药物-成分-靶点-通路-疾病网络图 (图 5)。拓扑分析显示, 该网络共含有 280 个节点, 2 473 条边, 利用 Network Analyzer 计算节点度值, 排名前 5 位的活性成分见表 1。

2.7 分子对接验证

选取排名前 10 的核心靶点和温胆汤度值排名前 5 的活性成分开展分子对接, 共得到 50 组对接结果 (图 6)。一般情况下, 分子与受体蛋白的结合能小于 0 kcal/mol 时表明二者可自发结合; 结

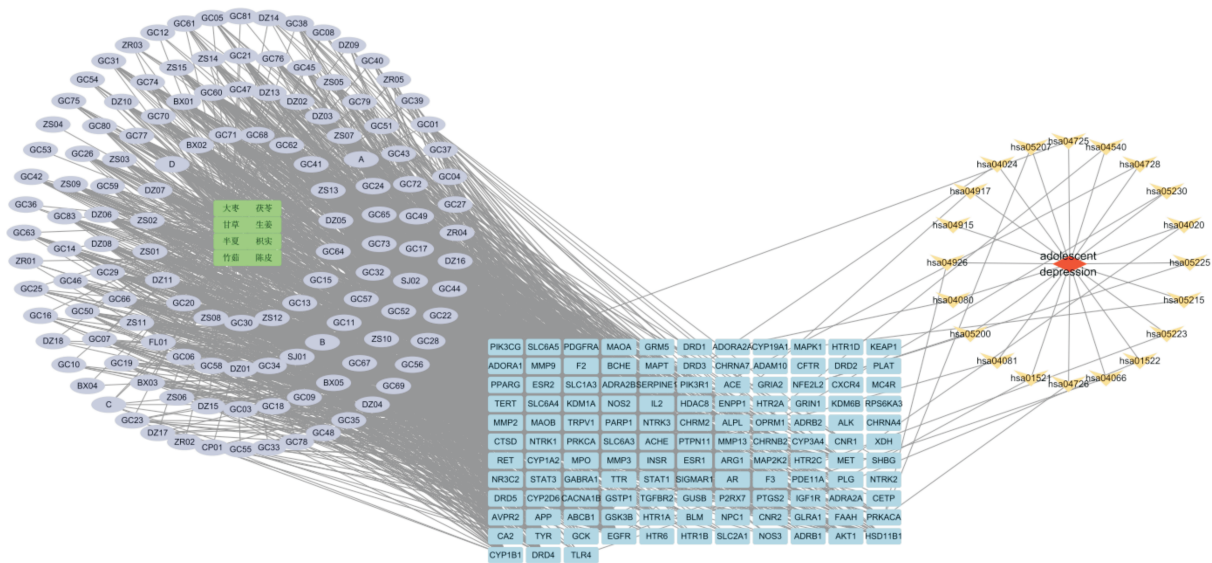


图5 药物-成分-靶点-通路-疾病网络图

Figure 5. Drug-ingredient-target-pathway-disease network

表1 温胆汤-成分-靶点-通路-疾病网络活性成分（前5位）

Table 1. Active ingredients of the Wendan decoction-component-target-pathway-disease network (top 5)

成分名称	度值	来源
5,7,4'-三甲基芹菜素（5,7,4'-trimethylapigenin, 5,7,4'-TMA）	41	枳实
(+)-儿茶素 [(+)-catechin]	40	大枣
四甲氧基木犀草素（tetramethoxyluteolin, TML）	39	枳实
甜橙素（sinensetin）	39	枳实
2-(3,4-二羟基苯基)-5,7-二羟基-6-(3-甲基-2-丁烯基) 色原酮（2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-6-(3-methylbut-2-enyl) chromone, 6-PQC）	38	甘草

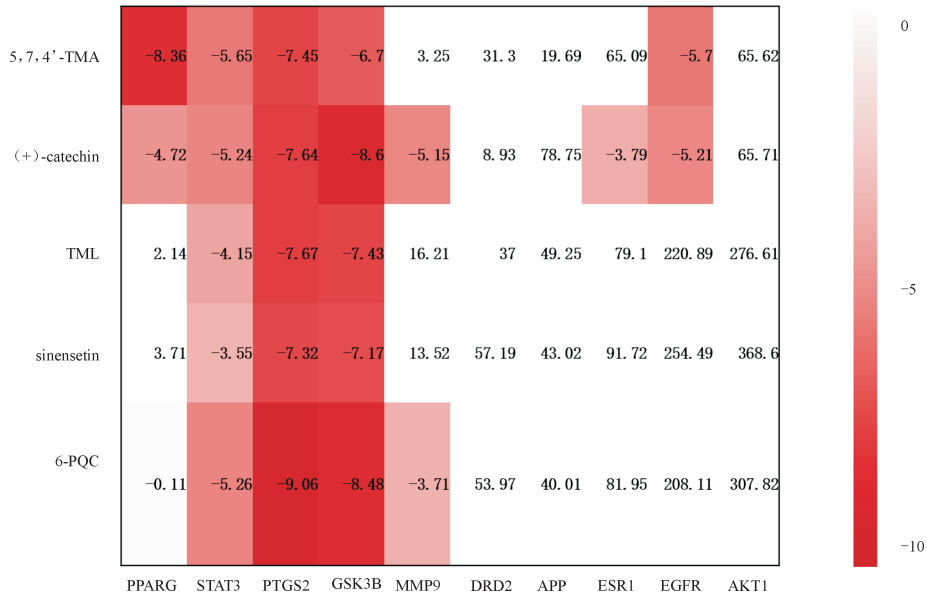


图6 温胆汤治疗青少年抑郁活性成分与靶点分子对接结合能热图（kcal/mol）

Figure 6. Heatmap of molecular docking binding energies between active components of Wendan decoction and targets for the treatment of adolescent depression (kcal/mol)

合能小于-5.0 kcal/mol 提示结合活性较好；而小于-7.0 kcal/mol 则表明结合活性非常强。分子对

接结果显示，5,7,4'-TMA 与 PPARG 的结合能为 -8.36 kcal/mol；(+)-catechin 与 GSK3B 的结合能

为 -8.60 kcal/mol; 6-PQC 与 PTGS2 的结合能为 -9.06 kcal/mol, 与 GSK3B 的结合能为 -8.48 kcal/mol, 均低于 -7.0 kcal/mol, 表明上述组

合均具有非常强的结合活性。因此, 选取上述结合活性强的组合进行分子对接结果的可视化呈现 (图 7)。

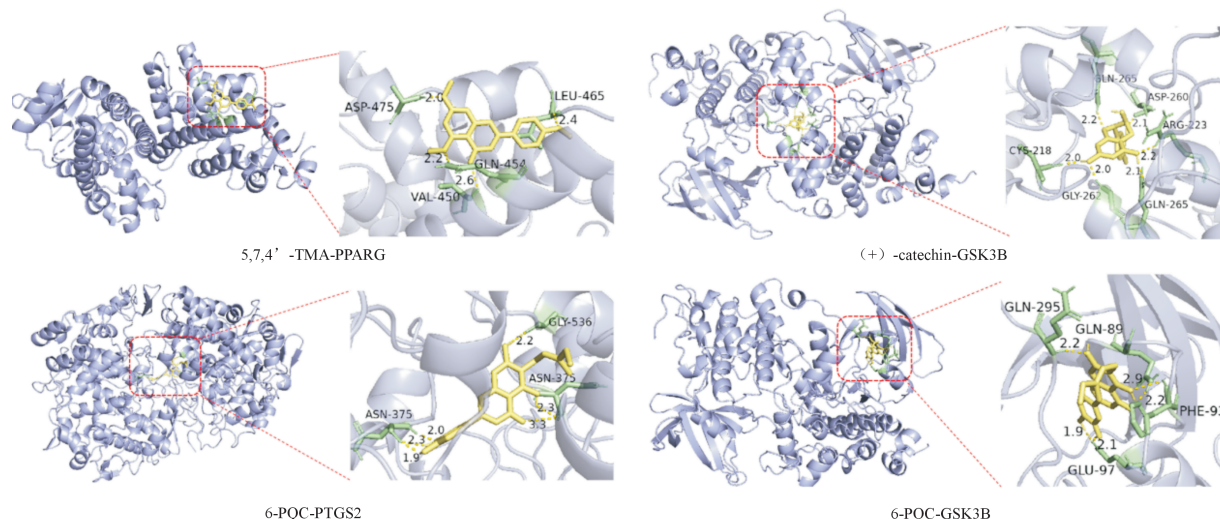


图 7 温胆汤部分核心成分与核心靶点分子对接示意图

Figure 7. Schematic diagram of molecular docking between some core components of Wendan decoction and core targets

3 讨论

抑郁症属于复杂的神经精神疾病, 其发病机制与遗传、环境、神经递质失衡及炎症反应等多种因素密切相关^[7]。青少年患者因青春期激素波动、大脑神经发育未成熟、情绪调节能力弱, 其病理机制更突出炎症反应、神经可塑性异常及神经递质系统不稳定等特征。温胆汤作为治疗青少年抑郁症的经典方剂, 具有多成分、多靶点、多通路的整体作用特征。网络药理学与分子对接的分析结果提示温胆汤可能通过“活性成分-核心靶点-信号通路-病理机制”的调控轴发挥抗抑郁效应, 与青少年抑郁症特异性病理特征相契合, 充分体现了中药复方的系统调控优势, 在抑郁症治疗中展现出独特优势。

网络药理学分析结果提示 5,7,4'-TMA、(+)-catechin、6-PQC 为温胆汤治疗青少年抑郁症的关键活性成分, 三者协同构建抗炎、抗氧化的神经保护体系, 改善青少年抑郁高炎症、高氧化的病理内环境^[4]。其中 5,7,4'-TMA 通过抑制神经元凋亡直接保护神经结构^[8]; (+)-catechin 可降低脂质过氧化水平, 抑制炎症因子 (如肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素- 1β) 的表达, 调节去甲肾上腺素和 5-羟色胺等神经递质的水平; 6-PQC 可平

衡细胞氧化还原状态、调控能量代谢, 缓解氧化应激, 从而抑制细胞衰老和死亡。

经过核心靶点 PPI 网络构建及网络拓扑学分析, 预测 PTGS2、GSK3B、PPARG 等为核心作用靶点。这些靶点均与青少年抑郁症的特异性病理机制密切相关。青少年下丘脑-垂体-肾上腺轴应激敏感性偏高^[9], 易激活 PTGS2, 促使前列腺素大量合成, 诱发神经炎症并破坏血脑屏障, 加重情绪障碍^[10]。而 6-PQC 与 PTGS2 的强效结合, 模拟天然抑制剂效应, 直接阻断前列腺素合成酶活性, 从源头切断炎症级联反应。GSK3B 是突触可塑性的重要负向调控因子, 青少年大脑正处于突触修剪关键阶段, GSK3B 过度激活会造成认知与情绪调节功能受损, (+)-catechin 和 6-PQC 可结合该靶点并改变其空间构象, 从而解除对突触可塑性的抑制。PPARG 可介导抗炎与神经重塑过程, 通过上调脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 促进神经元修复, 5,7,4'-TMA 可靶向激活 PPARG, 启动抗炎及神经保护相关基因表达^[11]。

温胆汤通过上述成分与靶点的相互作用, 全面调控多条信号通路, 形成完整的药效调控网络。5-羟色胺能突触和神经活性配体-受体通路是神经信号传递和情绪调节的核心, 5-羟色胺失

衡是抑郁重要病因^[12]。GSK3B通过磷酸化抑制5-羟色胺1A受体及PSD-95,干扰突触传递功能。(+)–catechin与6-PQC对GSK3B的强效抑制,可解除其对5-羟色胺受体的抑制,增强信号转导效率^[13]。同时,PPARG的激活上调BDNF的表达,从而修复抑郁引起的5-羟色胺能突触功能障碍^[14];钙信号通路参与神经元功能调节,其异常会导致神经元功能紊乱,GSK3B的过度激活常导致钙离子通道异常开放,引发钙超载^[15]。(+)–catechin与6-PQC对GSK3B的强效抑制有助于稳定钙通道构象,减少病理性钙内流,防止钙依赖性蛋白酶激活及神经元骨架破坏。同时PPARG的激活可改善线粒体功能,增强钙缓冲能力,维持线粒体膜电位,阻断钙超载引发的线粒体介导的凋亡通路。“癌症通路”及“化学致癌作用-受体激活通路”虽源于肿瘤研究,但在抑郁症中揭示了神经炎症、氧化应激与神经元异常凋亡/生存的共同病理基础^[16]。这些通路并非指向肿瘤发生,而是反映了神经元在慢性炎症和氧化应激下的“应激性生存状态”^[17]。活性成分通过抑制GSK3B,间接激活AKT通路,抑制B细胞淋巴瘤-2蛋白(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)相关死亡启动子等促凋亡蛋白,促进Bcl-2等抗凋亡蛋白的表达,将神经元从凋亡程序中拉回生存稳态^[18]。6-PQC通过强效抑制PTGS2,阻断PGE2合成,进而抑制肿瘤坏死因子、白细胞介素-6等促炎因子的受体激活,阻断炎症信号放大,减少小胶质细胞活化,改善神经炎症微环境^[19]。温胆汤通过调控上述通路,抑制氧化应激和炎症驱动的神经过度损伤信号,保护神经元免受“类癌性”损伤,恢复神经可塑性。cAMP信号通路在细胞信号转导中具有关键作用,PPARG的激活与GSK3B的抑制可协同提升细胞内cAMP水平^[20]。PPARG可促进腺苷酸环化酶活性,而GSK3B抑制可解除对cAMP反应元件结合蛋白(cAMP response element-binding protein, CREB)转录因子的磷酸化抑制,二者共同激活cAMP/蛋白激酶A/CREB通路。CREB的激活进一步促进BDNF、神经生长因子等神经营养因子的转录,增强海马区长时程增强,从而改善抑郁相关的认知与情绪障碍,恢复神经可塑性^[21]。

温胆汤抗抑郁疗效在成人中已得到证实,且其“调畅枢机”之法契合青少年“肝常有余、脾

常不足”的病理生理特征,但受限于发育期安全性评估的复杂性及伦理规范,针对该人群的专项临床证据尚属匮乏。本研究基于网络药理学与分子对接,从活性成分-核心靶点-信号通路的角度,预测了温胆汤干预青少年抑郁症中的潜在作用机制,旨在为后续相关探索及临床转化提供理论依据。但本研究仍存在一定局限:中药经炮制、煎煮后会发生复杂的化学反应,本研究未纳入该过程产生的化学成分进行分析。此外,本研究仅在理论层面预测了温胆汤的作用机制,尚缺乏实验或临床数据的支持。后续研究可通过基础实验与临床研究递进验证本研究提出的预测机制。首先,可构建青少年抑郁动物模型,结合行为学、电生理及分子生物学技术,验证温胆汤关键成分对核心靶点及相关通路的调控作用。同时,应开展规范的临床试验,结合患者生物标志物与量表评分,进一步佐证其抗炎及改善突触可塑性的疗效与机制,从而构建基础与临床相结合的完整证据链。

参考文献

- 1 吴歆,刘芳. 儿童、青少年抑郁症的诊断和治疗进展[J]. 中国儿童保健杂志, 2008, 16(2): 194–196. [Wu X, Liu F. Progress in diagnosis and treatment of depression in children and adolescents[J]. Chinese Journal of Child Health Care, 2008, 16(2): 194–196.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-6579.2008.02.029.
- 2 World Health Organization. WHO calls for stronger focus on adolescent health[J]. Cent Eur J Publ, 2014, 22(2): 139. https://openurl.ebsco.com/EPDB%3Aged%3A16%3A1914480/detailv2?sid=ebsco%3Aplink%3Acrawler&id=ebsco%3Aged%3A97297098&crl=f&link_origin=none.
- 3 吴宝铮. 青少年情绪障碍患者性格特征及社会心理学影响[J]. 中国公共卫生管理, 2017, 33(4): 557–559. [Wu BZ. Personality characteristics and social psychological influences of adolescents with emotional disorders[J]. Chinese Journal of Public Health Management, 2017, 33(4): 557–559.] DOI: 10.19568/j.cnki.23-1318.2017.04.035.
- 4 谭景光,蔡海荣,黄斯琪,等. 疏肝温胆汤治疗冠心病稳定型心绞痛合并焦虑抑郁的疗效观察[J]. 广州中医药大学学报, 2026, 43(2): 312–320. [Tan JG, Cai HR, Huang SQ, et al. Observation on the therapeutic effect of Shugan Wendan decoction on stable angina pectoris of coronary heart disease complicated by anxiety and depression[J]. Journal of Guangzhou University of Chinese Medicine, 2026, 43(2): 312–320.] DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2026.02.005.
- 5 蒋进珍,陈国华,宋昕桦,等. 加味温胆汤联合西药治疗痰热内扰证失眠伴焦虑抑郁的临床观察[J]. 医药导报, 2024, 43(2): 221–227. [Jiang JZ, Chen GH, Song XH, et al. Clinical observation of

- supplemented Wendan decoction combined with western medicine in treatment of insomnia accompanied by anxiety and depression in phlegm-heat internal disturbance syndrome[J]. Herald of Medicine, 2024, 43(2): 221–227.] DOI: [10.3870/j.issn.1004-0781.2024.02.012](https://doi.org/10.3870/j.issn.1004-0781.2024.02.012).
- 6 韩墨洋, 王璐, 黄洪伟, 等. 温胆汤配合针刺治疗痰湿体质广泛性焦虑症患者的临床效果[J]. 内蒙古中医药, 2025, 44(4): 61–63. [Han MY, Wang L, Huang HW, et al. Clinical effect of Wendan decoction combined with acupuncture on patients with generalized anxiety disorder of phlegm-dampness constitution[J]. Nei Mongol Journal of Traditional Chinese Medicine, 2025, 44(4): 61–63.] DOI: [10.16040/j.cnki.cn15-1101.2025.04.030](https://doi.org/10.16040/j.cnki.cn15-1101.2025.04.030).
- 7 高贵元, 黄捷, 刘丹, 等. 抑郁症的发病机制及抗抑郁药物的研究进展[J]. 中国医药导报, 2021, 18(1): 52–55, 70. [Gao GY, Huang J, Liu D, et al. The pathogenesis of depression and the research progress of antidepressants[J]. China Medical Herald, 2021, 18(1): 52–55, 70.] DOI: [10.20047/j.issn1673-7210.2021.01.013](https://doi.org/10.20047/j.issn1673-7210.2021.01.013).
- 8 邓晓妮. 黄精活性成分芹菜素对抗尾悬吊模拟失重诱发的大鼠抑郁行为研究[D]. 广州: 广东药科大学, 2020. DOI: [10.16289/j.cnki.1002-0837.2025.01008](https://doi.org/10.16289/j.cnki.1002-0837.2025.01008).
- 9 文誉坤, 陈春妹, 张福利. 温胆汤及其类方治疗抑郁症的研究进展[J]. 江苏中医药, 2021, 53(12): 74–77. [Wen YK, Chen CM, Zhang FL. Research progress on Wendan decoction and its similar formulas in treating depression[J]. Jiangsu Journal of Traditional Chinese Medicine, 2021, 53(12): 74–77.] DOI: [10.19844/j.cnki.1672-397X.2021.12.024](https://doi.org/10.19844/j.cnki.1672-397X.2021.12.024).
- 10 张辛宁, 王乐琪, 李莎莎, 等. 丹参从瘀论治抑郁症的潜在靶点及作用机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(9): 1300–1308. [Zhang XN, Wang LQ, Li SS, et al. Study on potential targets and mechanisms of *Salvia miltiorrhiza* in the treatment of depression through promoting blood circulation and removing stasis[J]. Traditional Chinese Drug Research and Clinical Pharmacology, 2021, 32(9): 1300–1308.] DOI: [10.19378/j.issn.1003-9783.2021.09.010](https://doi.org/10.19378/j.issn.1003-9783.2021.09.010).
- 11 Gold PW. The PPAR γ system in major depression: pathophysiologic and therapeutic implications[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(17): 9248. DOI: [10.3390/ijms22179248](https://doi.org/10.3390/ijms22179248).
- 12 田志锋, 曾璇, 严子涵, 等. 5-羟色胺与缝隙连接的交互作用与抑郁症发病的关系及中药干预研究进展[J]. 中草药, 2024, 55(21): 7539–7546. [Tian ZF, Zeng X, Yan ZH, et al. Relationship between interaction of 5-hydroxytryptamine and gap junction and incidence of depression and Chinese medicine intervention[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2024, 55(21): 7539–7546.] DOI: [10.7501/j.issn.0253-2670.2024.21.001](https://doi.org/10.7501/j.issn.0253-2670.2024.21.001).
- 13 Costemale-Lacoste JF, Colle R, Martin S, et al. Glycogen synthase kinase-3 β genetic polymorphisms and insomnia in depressed patients: a prospective study[J]. J Affect Disorders, 2018, 240: 230–236. DOI: [10.1016/j.jad.2018.07.062](https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.07.062).
- 14 徐美琴, 袁浩, 杨勇, 等. 温胆汤对抑郁症患者血清脑源性神经生长因子、5-羟色胺水平的影响[J]. 中国医药导报, 2024, 21(16): 158–160, 164. [Xu MQ, Ben H, Yang Y, et al. Effect of Wendan decoction on the levels of serum brain derived neurotrophic factor and 5-hydroxytryptamine in patients with depression[J]. China Medical Herald, 2024, 21(16): 158–160, 164.] DOI: [10.20047/j.issn1673-7210.2024.16.44](https://doi.org/10.20047/j.issn1673-7210.2024.16.44).
- 15 杨紫怡, 戴国梁, 边欣芳, 等. 整合网络药理学和代谢组学探讨越鞠丸对 CUMS 抑郁小鼠的作用机制[J]. 中国药理学杂志, 2025, 60(11): 1166–1178. [Yang ZY, Dai GL, Bian XF, et al. Integrating network pharmacology and metabolomics to explore the antidepressant mechanism of Yueju pill in cums-induced depressive mice[J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2025, 60(11): 1166–1178.] DOI: [10.11669/cpj.2025.11.005](https://doi.org/10.11669/cpj.2025.11.005).
- 16 刘白平. 利用细胞和动物模型探讨抑郁症与肺癌发生的相互促进作用及新型 omega-3 不饱和脂肪酸 DPA 的干预机制[D]. 广东湛江: 广东海洋大学, 2024. DOI: [10.27788/d.cnki.ggdhy.2021.000232](https://doi.org/10.27788/d.cnki.ggdhy.2021.000232).
- 17 覃蕾, 游雪梅. 炎症因子与肿瘤伴随抑郁的研究进展[J]. 中国癌症防治杂志, 2021, 13(5): 553–558. [Qin L, You XM. Research progress on inflammatory factors and cancer-associated depression[J]. Chinese Journal of Oncology Prevention and Treatment, 2021, 13(5): 553–558.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-4136.2021.05.013](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-4136.2021.05.013).
- 18 汪庭龙, 吴林, 胡玉英, 等. 蛋白激酶 B 信号通路的干预在慢性脑低灌注大鼠中的作用及对海马细胞凋亡的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016, 18(7): 744–747. [Wang TL, Wu L, Hu YY, et al. Effect of Akt/GSK3 β signaling pathway on chronic cerebral hypoperfusion and hippocampal cellular apoptosis in rats[J]. Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases, 2016, 18(7): 744–747.] DOI: [10.3969/j.issn.1009-0126.2016.07.021](https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-0126.2016.07.021).
- 19 高正涛, 林萍燕, 周炳灿, 等. 金丝桃素通过调节小鼠小胶质细胞内 cN-NFAT 钙信号通路改善压力应激诱导的抑郁样行为[J]. 南方医科大学学报, 2025, 45(3): 506–513. [Gao ZT, Lin PY, Zhou BC, et al. Hypericin ameliorates stress-induced depressive-like behaviors in mice by modulating the CN-NFAT calcium signaling pathway in microglia[J]. Journal of Southern Medical University, 2025, 45(3): 506–513.] DOI: [10.12122/j.issn.1673-4254.2025.03.12](https://doi.org/10.12122/j.issn.1673-4254.2025.03.12).
- 20 刘京霞, 陈新旺, 郭娅静, 等. cAMP 信号通路在抑郁症发病机制及干预策略中的研究进展[J]. 中国实验动物学报, 2025, 33(2): 267–274. [Liu JX, Chen XW, Guo YJ, et al. Research progress on cAMP signaling pathway in the pathogenesis and intervention strategies of depression[J]. Acta Laboratorium Animalis Scientia Sinica, 2025, 33(2): 267–274.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-4847.2025.02.005](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-4847.2025.02.005).
- 21 王浩, 闫亚男, 王杰鹏, 等. 逍遥散通过 GLP-1/GLP-1R 途径改善海马突触可塑性缓解慢性束缚应激大鼠焦虑和抑郁样行为的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2026, 32(2): 34–42. [Wang H, Yan YN, Wang JP, et al. Mechanisms of improving hippocampal synaptic plasticity through GLP-1/GLP-1r pathway to alleviate anxiety and depression-like behaviors in chronic restraint stress rats by Xiaoyaosan[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2026, 32(2): 34–42.] DOI: [10.13422/j.cnki.syfjx.20250837](https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20250837).

收稿日期: 2026 年 04 月 15 日 修回日期: 2026 年 07 月 08 日

本文编辑: 钟巧妮 洗静怡