◆网络药理学◆

基于网络药理学与分子对接技术分析郁乐冲剂治疗抑郁症作用机制

郭海虹[1]，张贵雄[1]，林松俊[2]，蔡浩斌[2]，蔡甜甜[2]

1. 广州中医药大学第四临床医学院，广东 深圳 518033；2. 深圳市中医院，广东 深圳 518033

［摘要］**目的：**探究郁乐冲剂治疗抑郁症的潜在活性成分、关键靶点及作用机制，为其临床应用提供科学依据。**方法：**采用网络药理学方法，通过GeneCards、OMIM、TTD等数据库获取抑郁症相关靶点，结合郁乐冲剂活性成分靶点，筛选出交集靶点；利用Cytoscape构建“药物-活性成分-疾病-靶点”网络及PPI网络，通过CytoNCA插件分析核心活性成分与关键靶点；采用STRING数据库进行PPI网络拓扑分析，结合GO功能富集分析和KEGG通路富集分析揭示潜在作用通路；最后通过分子对接验证活性成分与核心靶点的结合活性。**结果：**共筛选出郁乐冲剂治疗抑郁症的851个潜在作用靶点，核心活性成分为柚皮素、香豆酰酪胺、1，4-环氧-16-羟基二十碳-1，3，12，14，18-五烯、山柰酚等，关键靶点包括GAPDH、AKT1、TP53、TNF等。GO功能富集分析显示其涉及蛋白质磷酸化、炎症反应等生物过程，KEGG通路富集分析表明其主要通过神经活性配体-受体相互作用、MAPK、cAMP及神经营养因子等通路发挥作用。分子对接验证显示，核心活性成分与关键靶点结合能较低（-5.4~-10.3 kcal/mol），结合活性良好。**结论：**郁乐冲剂可能通过多成分、多靶点、多通路协同作用发挥抗抑郁效果，其机制与调控神经递质、抑制炎症反应、改善神经保护及细胞代谢相关，体现了中医药“整体观”与“多靶点协同”的特点。

［关键词］抑郁症；郁乐冲剂；网络药理学；分子对接；作用机制

［中图分类号］R749.4 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2025）22-0179-08

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2025.22.033

Analyzing the Mechanism of Yule Granules in Treating Depression Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology

GUO Haihong[1], *ZHANG Guixiong*[1], *LIN Songjun*[2], *CAI Haobin*[2], *CAI Tiantian*[2]

1. The Fourth Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen Guangdong 518033, China; 2. Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital, Shenzhen Guangdong 518033, China

Abstract: Objective: To investigate the potential active components, key targets, and mechanism of Yule Granules in treating depression, thus providing a scientific basis for clinical application. **Methods:** Network pharmacology methods were employed to identify depression-related targets from GeneCards, OMIM, and TTD databases, which were then cross-referenced with Yule Granules' active component targets. A "drug-active component-disease-target" network and protein-protein interaction (PPI) network were constructed using Cytoscape, with core active components and key targets analyzed via CytoNCA. STRING database facilitated PPI network topology analysis, while GO functional

［收稿日期］2025-04-18
［修回日期］2025-08-12
［基金项目］国家自然科学基金资助项目（82305113）；广东省自然科学基金项目（2023A1515030265）；深圳市三名工程项目（SZZYSM202111011）
［作者简介］郭海虹（2000-），女，在读硕士研究生，E-mail：296029229@qq.com。
［通信作者］林松俊（1976-），男，主任医师，E-mail：lingsozh@163.com。

enrichment and KEGG pathway analyses elucidated potential pathways. Molecular docking validated binding activities between active components and core targets. **Results**: A total of 851 potential targets of Yule Granules in treating depression were identified. Core active components included naringenin, coumaroyltyramine, 1, 4-epoxy-16-hydroxyeneicos-1, 3, 12, 14, 18-pentaene, and kaempferol, with key targets such as GAPDH, AKT1, TP53, and TNF. GO analysis revealed involvement in protein phosphorylation and inflammatory responses, while KEGG analysis indicated actions through neuroactive ligand-receptor interaction, MAPK, cAMP, and neurotrophin signaling pathways. Molecular docking demonstrated relatively low binding energy (-5.4 to -10.3 kcal/mol), with strong binding affinity between core components and targets. **Conclusion**: Yule Granules likely exerts antidepressant effects through multi-component, multi-target, and multi-pathway synergistic actions, involving neurotransmitter regulation, anti-inflammatory responses, neuroprotection, and cellular metabolism modulation, embodying the holistic and synergistic therapeutic principles of traditional Chinese medicine.

Keywords: Depression; Yule Granules; Network pharmacology; Molecular docking; Mechanism of action

抑郁症是一种常见的精神障碍疾病，临床表现为明显而持续的情绪低落、兴趣爱好减少或丧失，以及精力缺乏、疲惫感加重，部分患者可出现体重、食欲、睡眠等异常改变的躯体症状[1]，严重者甚至可出现认知功能减退和损害[2]。近年来，抑郁症的患病率呈逐年上升趋势[3]。根据世界卫生组织统计，全球抑郁症患病率约为3.8%，受累人群达于2.8亿[4]。流行病学数据显示，女性患病率(6%)高于男性(4%)[5-6]；值得注意的是，老年群体为高发人群，患病率高达5.7%[7-9]。

中医学认为，抑郁症归属于郁证范畴，属于情志病之列。虢周科教授是广东省名中医，深圳市中医院脑病与心理病科主任医师，擅长治疗抑郁症、焦虑症等，尤其强调以郁火论治，将从心肝论治、兼顾他脏作为治疗原则，并研制出经验方“郁乐冲剂”。郁乐冲剂以酸枣仁汤和百合知母汤为基础，由知母、酸枣仁、百合、白芍、川芎、麦冬、柏子仁、远志、郁金、香附、夜交藤、龙齿、珍珠母组成。前期研究显示，郁乐冲剂可有效改善抑郁症的症状，提高临床疗效[10-12]，然其作用机理尚不清楚。本研究拟采用网络药理学方法，通过数据库挖掘与算法分析，从郁乐冲剂的复杂成分中筛选潜在活性成分，并预测其可能作用的抑郁症相关靶点；再通过分子对接技术对上述“成分-靶点”预测结果进行实验前验证，旨在探究郁乐冲剂治疗抑郁症的潜在作用机制。

1 资料与方法

1.1 郁乐冲剂活性成分及其靶点筛选 借助中药系统药理学平台(TCMSP，https://www.tcmsp-e.com/)，分别以“白芍”“百合”“柏子仁”“川芎”“酸枣仁”“香附”“郁金”“知母”为关键词检索中药的化学成分；借助本草组鉴平台(HERB，http://herb.ac.cn/)检索“龙齿”“麦冬”“夜交藤”“远志”“珍珠母”的化学成分，同时结合文献检索补充相关信息。基于口服生物利用度(OB)≥30%、类药性(DL)≥0.18为筛选条件，对上述获取的药物成分作进一步筛选；随后通过有机小分子生物活性数据库(PubChem，https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/)获取筛选后药物成分的SMILES字符串，将其输入SwissTargetPrediction平台(http://www.swisstargetprediction.ch/)预测活性成分潜在靶点。数据整理阶段，删除无法获取SMILES字符串的成分以及预测可能性为0的成分。

1.2 抑郁症相关靶点收集 以“Depression”为检索词，分别在人类基因数据库(GeneCards，https://www.genecards.org/)、在线人类孟德尔遗传数据库(OMIM，https://omim.org/)及治疗靶点数据库(TTD，https://db.idrblab.net/ttd/)中检索抑郁症相关的靶点信息。对3个数据库获取的靶点数据进行汇总整理，删除重复条目后，形成抑郁症相关的疾病靶点列表。

1.3 “药物-成分-疾病-靶点”网络构建 对药物活性成分对应的靶点与抑郁症相关基因进行去重处理后，利用微生信在线绘图工具平台(http://www.bioinformatics.com.cn/)筛选郁乐冲剂与抑郁症的共同靶点。随后，将交集靶点数据导入CytoScape软件中，

构建“药物-活性成分-疾病-靶点”相互作用网络；再运用CytoNCA插件分析网络中节点度(Degree)，并生成可视化网络模型图。

1.4 蛋白质互作(PPI)网络的构建与关键靶点筛选 将郁乐冲剂与抑郁症的交集靶点数据导入STRING数据库(Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins，https://string-db.org/)，物种为人类(Homo sapiens)，设置置信度阈值(Score)≥0.4，其他参数保持默认，获得PPI数据。接着，将筛选后的PPI数据导入CytoScape软件进行可视化，并使用Centiscape插件对网络拓扑进行深入分析，基于节点的介度中心性、接近中心性和度中心性等指标，筛选出在郁乐冲剂治疗抑郁症中可能发挥关键作用的核心靶点。

1.5 基因本体(GO)功能分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析 将药物与疾病的交集靶点导入David数据库(生物学信息注释及可视化数据库，https://davidbioinformatics.nih.gov/)，设置标识符为“OFFICIAL GENE SYMBOL”，目标物种选择人类(Homo Sapiens)，其余参数保持默认，进行GO功能分析与KEGG通路富集分析。分析后获得包含生物学过程(BP)、细胞组分(CC)、分子功能(MF)的GO分析结果，以及相关信号通路的KEGG富集数据。从GO分析结果中，分别选取BP、CC、MF类别中*P*值(*P* Value)排名前10的数据；从KEGG分析结果中选取排名前25的数据，经整理后导入微生信在线绘制工具平台进行可视化分析。

1.6 分子对接 选取“药物-活性成分-疾病-靶点”网络中Degree值排名前4的活性成分，与PPI网络中Degree值排名前4的靶蛋白进行分子对接实验。具体步骤如下：首先通过PubChem数据库获取上述活性成分二维结构文件，使用Chem3D软件对配体进行预处理(去除水分子)；接着在蛋白质信息资源数据库(UniProt，https://www.uniprot.org/)查询靶蛋白的UniProt编号，据此在蛋白结构数据库(PDB，https://www.rcsb.org/)下载对应的靶蛋白三维结构文件；之后利用AutoDockTools软件对小分子化合物(配体)和靶蛋白(受体)进行加氢、计算电荷等预处理；通过Autodock Vina软件执行分子对接运算；最后采用PyMol软件对分子对接结果进行可视化分析。

2 结果

2.1 郁乐冲剂活性成分及靶点筛选结果 利用TCMSP数据库、HERB数据库检索及文献筛选，共得到郁乐冲剂活性成分119个，其中白芍10个、百合6个、柏子仁5个、川芎6个、龙齿3个、麦冬24个、酸枣仁8个、香附17个、夜交藤4个、郁金6个、远志14个、珍珠母4个、知母13个；去重校正后，最终获得103个有效成分。成分交叉分析显示，槲寄生(Mairin)为白芍、酸枣仁共有成分；β-谷甾醇(Beta-sitosterol)为白芍、百合、麦冬、香附、郁金的共有成分；谷甾醇(Sitosterol)为白芍、柏子仁、川芎、香附、郁金共有成分；山奈酚(Kaempferol)为白芍、香附、知母；豆甾醇(Stigmasterol)为麦冬、香附、知母共有成分；薯蓣皂苷元(Diosgenin)为麦冬、知母共有成分。

2.2 抑郁症疾病靶点和交集靶点 从Gene Cards数据库获得抑郁症相关靶点17 947个，OMIM数据库获得3个，TTD数据库获得93个；三者汇总后删除重复项，得到抑郁症疾病靶点17 988个。将郁乐冲剂活性成分对应的靶点与抑郁症疾病靶点取交集，最终得到851个潜在作用靶点(见图1)。

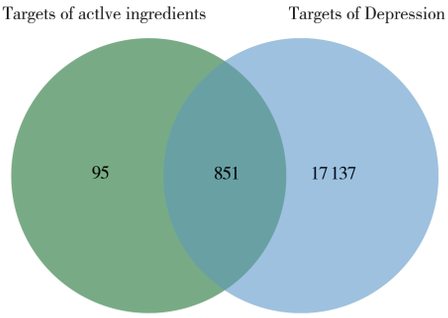
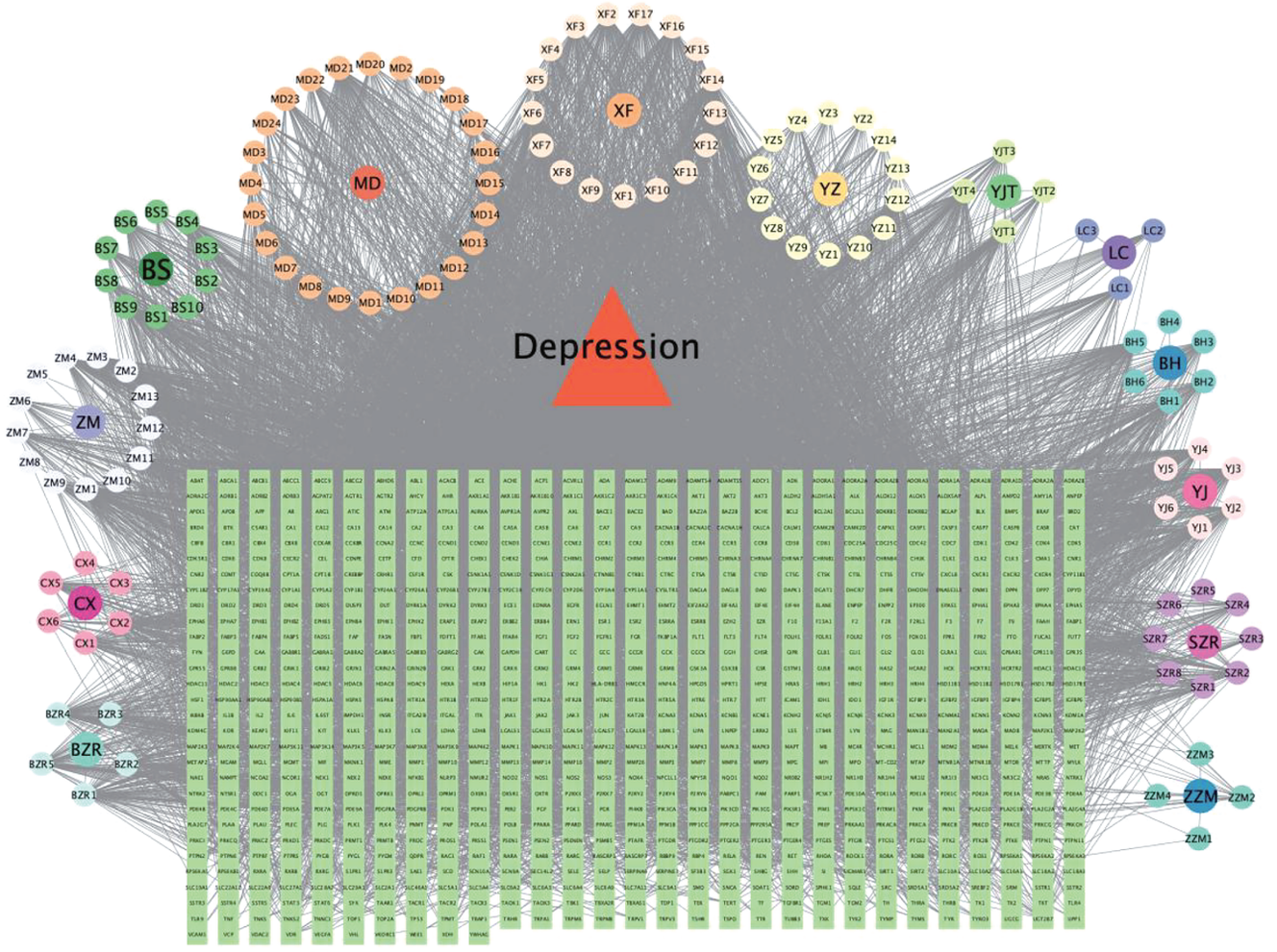


图1 郁乐冲剂与抑郁症靶点交集靶点韦恩图

2.3 “药物-成分-疾病-靶点”网络图 通过Cytoscape软件构建“药物-成分-疾病-靶点”网络图(见图2)。借助CytoNCA插件计算网络节点的Degree值，根据Degree值从高到低排名，前4位有效成分依次为柚皮素、香豆酰酪胺、1,4-环氧-16-羟基二十碳-1,3,12,14,18-五烯、山奈酚(见表1)。

2.4 PPI网络拓扑分析 通过STRING数据库构建的PPI网络，经置信度为0.4筛选后，从851个“药物-疾病”交集靶点中获得846个有效靶点；通过Centiscape插件对其进行网络拓扑分析，设定筛选阈值为：接近中心性值>0.000 525 763 175 068 642、



注：红色正中三角形为抑郁症，其余不同颜色的圆形图案为各中药成分，绿色正方形为靶点。

图2　“药物-活性成分疾病-靶点”网络图

表1　郁乐冲剂治疗抑郁症的关键活性成分前4位拓扑分析

编号	MOL ID	英文名称	中文名称	Degree 值
YJ6	MOL004328	naringenin	柚皮素	121
ZM13	MOL000631	coumaroyltyramine	香豆酰酪胺	106
XF6	MOL004027	1,4-Epoxy-16-hydroxyheneicos-1,3,12,14,18-pentaene	1,4-环氧-16-羟基二十碳-1,3,12,14,18-五烯	97
ZM3	MOL000422	kaempferol	山柰酚	96

介度中心性值>1 088.660 355 029 536 3、度中心性值>49.566 863 905 325 44。最终筛选出拓扑参数排名靠前的关键靶点，为甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(AKT)1、TP53、肿瘤坏死因子(TNF)等(见表2)，提示这些靶点可能是郁乐冲剂治疗抑郁症的重要靶点。

2.5　GO功能富集分析结果　GO功能富集分析显示，在BP层面，共富集到1 590项相关结果显著结果，主要涵盖了对蛋白质磷酸化、对异生物刺激的应答、信号转导、以及炎症反应等关键生物过程；在CC层面，富集了185项结果，涉及细胞膜、细胞质和树突等细胞结构；在MF层面，富集了404项结果，包括ATP结合能力、蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性、蛋白丝氨酸激酶活性、蛋白激酶活性以及酶结

合等关键分子功能。选取BP、CC、MF各层面排名前10的富集结果进行可视化分析(见图3)。

表2　郁乐冲剂治疗抑郁症靶点PPI网络前15位靶点拓扑分析

靶点名称	Degree值	BC值	CC值
GAPDH	364	37 832.931 62	0.000 748 50
AKT1	357	25 295.920 49	0.000 742 39
TP53	335	24 839.417 31	0.000 730 99
TNF	328	23 324.555 87	0.000 727 27
SRC	322	44 298.671 48	0.000 722 54
IL6	321	22 228.241 10	0.000 722 54
EGFR	284	18 338.987 09	0.000 702 74
CTNNB1	281	17 216.599 04	0.000 699 79
IL1B	278	15 124.580 82	0.000 697 84
STAT3	273	9 745.137 40	0.000 695 89
HSP90AA1	253	9 348.438 49	0.000 683 99
JUN	250	7 393.308 31	0.000 682 13
BCL2	249	7 814.260 43	0.000 683 53
CASP3	248	5 789.551 28	0.000 683 99
ESR1	243	11 911.054 98	0.000 682 59

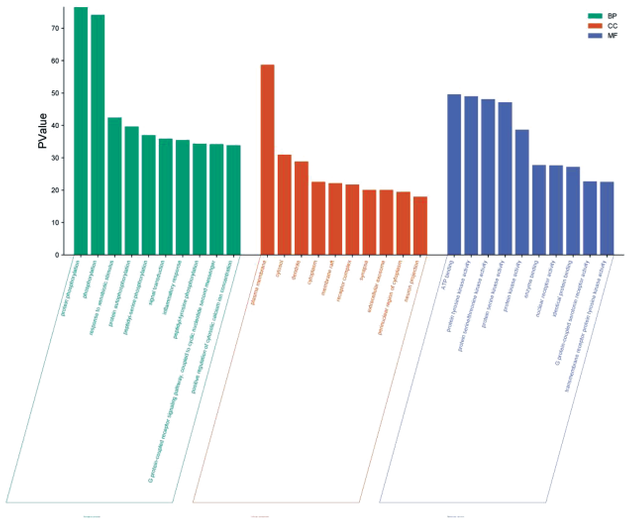
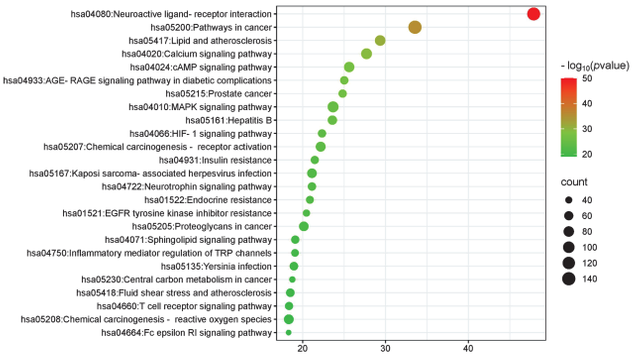


图3　GO功能富集分析

2.6　KEGG通路富集分析结果　KEGG通路富集分析共得到199条相关通路，主要涉及神经活性配体-受体相互作用、癌症相关通路、脂质与动脉粥样硬化、钙信号通路、环磷酸腺苷(cAMP)信号通路、晚期糖基化终产物-受体(AGE-RAGE)信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路、缺氧诱导因子-1(HIF-1)信号通路、神经营养因子信号通路等关键生物学过程。选取排名前25条通路进行可视化分析(见图4)。



注：气泡的大小表示该信号通路中富集的基因数量，而颜色的深浅(越接近红色)反映了该通路富集的显著性水平；颜色越红表明该通路的重要性和显著性越高。

图4　KEGG功能富集分析

2.7　分子对接　选择“药物-活性成分-靶点”网络中Degree值前4位的活性成分(柚皮素、香豆酰酪胺、1,4-环氧-16-羟基二十碳-1,3,12,14,18-五烯、山奈酚)，与PPI网络中Degree值前4位的靶蛋白(GAPDH、AKT1、TP53、TNF)进行分子对接。结果显示，上述活性成分均能与关键靶点稳定结合，结合效果较好(见表3)。部分对接结果的可视化分析见图5，其中香豆酰酪胺与TNF的结合能最优(-10.3 kcal/mol)，其苯环结构与TNF的LEU、TYR形成π-烷基相互作用，增强了疏水稳定性；羧酸基团与TNF的ARG形成氢键，进一步稳定复合物。柚皮素与GAPDH的结合(-8.1 kcal/mol)依赖于C7羟基与THR侧链羟基形成双氢键，直接参与活性位点结合；柚皮素的黄酮骨架与VAL侧链形成疏水口袋，通过范德华力稳定结合。山奈酚与GAPDH的结合(-9.4 kcal/mol)是山奈酚的C3羟基与GAPDH的THR羟基形成氢键；山奈酚的苯环与GAPDH的VAL、ILE侧链形成疏水簇，增强结合稳定性。此类相互作用稳定了配体-受体复合物，为活性成分的靶向调控提供了结构基础。

表3　关键活性成分与核心靶点对接结合能　kcal/mol

活性成分	GAPDH	AKT1	TP53	TNF
柚皮素	-8.1	-7.8	-7.5	-9.9
香豆酰酪胺	-8.1	-7.3	-5.4	-10.3
1,4-环氧-16-羟基二十碳-1,3,12,14,18-五烯	-6.1	-5.5	-5.4	-7.6
山奈酚	-9.4	-8.6	-7.9	-8.6

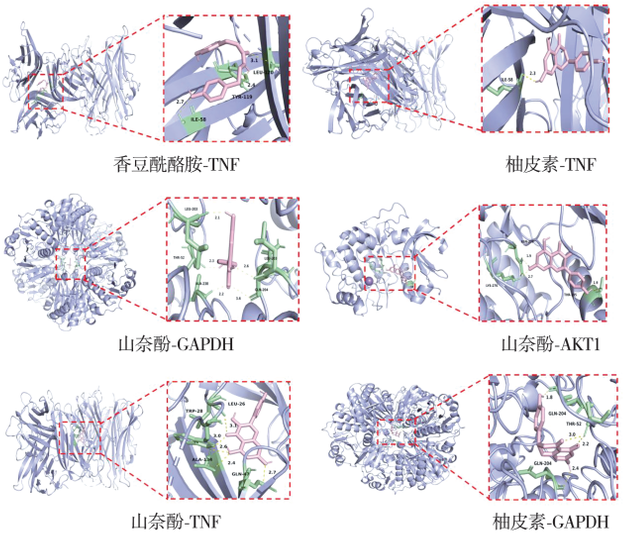


图5　分子对接可视化图

3　讨论

抑郁症的发病机制是多种因素相互作用的复杂过程，涉及遗传、生物学、心理社会和环境等多个方面。近年来，多项研究表明，炎症与免疫系统失调是抑郁症的重要致病因素[13]。郁乐冲剂以酸枣仁汤与百合知母汤为基础方，加入龙齿、珍珠母等重镇安神药而成。全方药物配伍清热与解郁并重，滋阴与养血相辅，既有养心安神与镇静安神的功效，又结合辛散行气与酸收养血之法，达到行气而不耗血、补血而不滞血的平衡效果，诸药共奏疏肝解郁、养心安神、滋阴清热之效[14]。现代药理学研究显示，组方中酸枣仁、远志能够发挥镇静催眠、抗焦虑和抗抑郁作用，其活性成分已被证实可调节神经递质水平并改善情绪障碍[15]；知母和百合具有抗炎和清热安神作用，能够通过抑制炎症因子改善抑郁症状[16]。

本研究通过PPI网络分析发现，GAPDH、AKT1、TP53、TNF为Degree值较高的核心靶点。通过“药物-活性成分-靶点”网络图分析筛选出Degree值排名前4的有效成分：柚皮素、香豆酰酪胺、1,4-环氧-16-羟基二十碳-1,3,12,14,18-五烯、山奈酚。其中，柚皮素是黄烷酮类化合物，具有较强的自由基清除能力，能减轻氧化应激对细胞造成的损害。研究表明，柚皮素可通过激活Nrf2/AR信号通路，增强抗氧化酶的活性，提升细胞的抗氧化防御能力，进而抵抗自由基引起的损伤[17-18]。此外，柚皮素还具有显著的抗炎特性，能够抑制炎症介质释放，发挥良好的抗炎作用。具体而言，其可通过抑制NF-κB信号通路，减少白细胞介素(IL)-1β、IL-6、TNF-α等炎症因子的产生；同时调控MAPK通路，抑制炎症反应的激活。在神经系统疾病的防治中，柚皮素表现出明确的神经保护作用[19]，这一作用主要通过抑制神经炎症、减少神经细胞凋亡来实现。同时，柚皮素可通过激活BDNF/TrκB信号通路，上调海马区神经发生并减轻炎症，从而改善慢性应激诱导的小鼠抑郁样行为[20-21]。香豆酰酪胺是一种具有多种潜在生物活性的天然化合物，在抗氧化、抗炎和神经保护方面可发挥作用[22]，进而可能在对抗抑郁症中产生一定效果。本研究首次在郁乐冲剂中鉴定出香豆酰酪胺的抗炎靶向作用，尽管该成分尚未见于其他抗抑郁复方的研究报道，但其与TNF的强结合能(-10.3 kcal/mol)提示，其可能通过抑制神经炎症缓解抑郁状态，其潜在药效标志物有待进一步验证，这为后续实验研究提供了新方向。1,4-环氧-16-羟基二十碳-1,3,12,14,18-五烯是一种具有复杂结构的化学化合物，其多重烯烃结构赋予其独特的膜穿透性，可能增强成分在血脑屏障的渗透效率。这一特性在同类成分中较为罕见，使其在抗氧化、抗炎、抗肿瘤等生物活性领域展现潜力。山奈酚通过双重机制发挥作用：一方面，能够通过减少氧化应激、降低促炎细胞因子水平和上调AKT/β-catenin信号通路发挥抗抑郁效果[23]；另一方面，通过调控小胶质细胞极化及PPARγ与STAT1信号转导的平衡来抑制NLRP3，从而改善抑郁样行为[24]。

GAPDH不仅是糖酵解过程中的关键酶，还参与神经元凋亡调控，是一种与神经精神疾病相关的新型自身抗原。研究表明，50%的重度抑郁症患者的血清中可检测到血清抗GAPDH免疫球蛋白G，且患者血清中抗GAPDH自身抗体水平升高，可能通过破坏神经元能量代谢而加剧抑郁症状[25]。而郁乐冲剂中的山奈酚通过氢键与GAPDH活性位点结合，推测其可能抑制其异常免疫反应，这一机制尚未见于其他中药复方研究报道。AKT1是PI3K/Akt信号通路的核心分子，该通路在调节细胞存活、分化和凋亡中发挥重要作用，并可通过激活下游mTOR信号促进突触可塑性。临床研究表明，抑郁症患者前额叶皮层AKT1表达下调，而抗抑郁治疗可恢复其活性[26]。另

有研究从细胞自噬机制阐述，AKT1可通过调节PI3K/Akt/mTOR通路自噬水平发挥抗抑郁作用[27]。TP53基因编码的p53蛋白在细胞周期调控、DNA修复和凋亡中同样起关键作用。尽管TP53以促凋亡功能为主，但本研究通过KEGG富集分析发现其参与“神经营养因子信号通路”，提示其可能通过调控神经元存活间接影响抑郁行为。这一发现拓展了TP53在精神疾病中的研究维度，与近期关于p53蛋白调节社交能力的报道相呼应[28]。TNF-α是一种重要的促炎细胞因子，可通过激活IDO酶加速色氨酸代谢为犬尿氨酸，降低5-羟色胺(5-HT)合成，直接参与抑郁症的病理过程[29]。

KEGG通路富集分析显示，郁乐冲剂主要通过调控神经活性配体-受体相互作用通路、MAPK信号通路、cAMP信号通路及神经营养因子通路等多条生物途径来发挥作用，这些通路在抑郁症的发生发展中具有重要意义。神经活性配体-受体相互作用通路涵盖5-HT、去甲肾上腺素、多巴胺等多种神经递质、神经肽及其对应受体的相互作用，可调控神经系统信号传递，进而影响情绪、认知和行为表现。该通路与中医学“调畅气机”理论相呼应，郁乐冲剂通过多成分协同调控5-HT、γ-氨基丁酸(GABA)等神经递质，有助于恢复“肝郁气滞”状态下的神经平衡。MAPK信号通路参与细胞增殖、存活及炎症反应的调控，与抑郁症患者的神经炎症密切相关[30]。其炎症调控作用契合“清热解郁”治则，抑制MAPK过度激活可减轻“郁火”导致的炎性损伤。研究证实，粒细胞集落刺激因子可通过下调Ras/ERK/MAPK信号通路来改善慢性不可预测轻度应激诱导的抑郁行为[31]，这进一步印证了该通路在抑郁症发病机制中的关键作用，也为抑郁症的治疗提供了潜在靶点。cAMP信号通路与中医治法“养心安神”治法相关，其激活可促进CAMP反应元件结合蛋白(CREB)磷酸化，增强脑源性神经生长(BDNF)表达，从而修复“心神失养”所致的认知功能损害[32]。神经营养因子通路(尤其是BDNF相关通路)被认为是抑郁症治疗的核心通路。BDNF水平降低与神经元损伤、可塑性减弱有关[33]，而郁乐冲剂中的活性成分可能通过上调BDNF表达改善抑郁症状。这种多通路协同机制，充分体现了中医学“整体观”与“辨证论治”的独特优势。

分子对接结果进一步证实，郁乐冲剂的活性成分与核心靶点具有良好的结合活性，这为其作用机制提供了分子层面的证据。与单靶点抗抑郁药物不同，郁乐冲剂通过作用于多个靶点和通路，充分体现了中医药“整体观”与“多靶点协同”的独特优势。这种多维度作用机制不仅能改善抑郁症的核心症状，还能缓解伴随的焦虑、失眠及躯体不适等症状，进而提高患者的生活质量。此外，中医药具有副作用小、适合长期服用的特点，尤其适用于慢性病合并抑郁症的患者，有助于提升治疗依从性并预防复发。

综上所述，本研究通过网络药理学方法，对郁乐冲剂治疗抑郁症的作用机制进行了初步探索，从“成分-靶点-通路”多维度阐释了其“疏肝解郁、养心安神”治则的现代科学内涵。结果表明，郁乐冲剂可能是通过柚皮素、香豆酰酪胺、山奈酚等活性成分，作用于GAPDH、AKT1、TP53、TNF等关键靶点发挥治疗作用。本研究发现，香豆酰酪胺等新型活性成分及GAPDH等非经典靶点，有效突破现有网络药理学研究的同质化局限；通过分子对接揭示了中药多成分“协同-互补”的作用模式，为方剂的优化配伍提供了理论依据。未来研究需结合动物实验、临床试验及转录组学等多层次研究，进一步明确郁乐冲剂治疗抑郁症的关键成分和作用机制。

[参考文献]

[1] ANDERSON E，CRAWFORD C M，FAVA M，et al. Depression-Understanding，Identifying，and Diagnosing[J]. N Engl J Med，2024，390(17)：e41.

[2] ATIQUE-UR-REHMAN H，NEILL J C. Cognitive dysfunction in major depression：From assessment to novel therapies[J]. Pharmacol Ther，2019，202：53-71.

[3] 尉力文，陈旭鹏，严子康，等. 1990-2019年中国人群精神障碍疾病负担变化趋势及危险因素分析[J]. 中国卫生统计，2024，41(4)：511-516.

[4] Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange(GHDx)[EB/OL]. (2023-03-04). https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/.

[5] MALHI G S，MANN J J. Depression[J]. Lancet，2018，392(10161)：2299-2312.

[6] NIHALANI N，SIMIONESCU M，DUNLOP B W. Depression：Phenomenology，Epidemiology，and Pathophysiology[M]//Depression，2009：1-21.

[7] SHOREY S, NG E D, WONG C H J. Global prevalence of depression and elevated depressive symptoms among adolescents: A systematic review and meta-analysis[J]. Br J Clin Psychol, 2022, 61(2): 287-305.

[8] CAI H, JIN Y, LIU R, et al. Global prevalence of depression in older adults: A systematic review and meta-analysis of epidemiological surveys[J]. Asian J Psychiatr, 2023, 80: 103417.

[9] HU T, ZHAO X, WU M, et al. Prevalence of depression in older adults: A systematic review and meta-analysis[J]. Psychiatry Res, 2022, 311: 114511.

[10] 孔繁鑫. 郁乐方治疗心肝郁热型抑郁症疗效观察及其对血浆5-HT、NE水平的影响[D]. 广州: 广州中医药大学, 2008.

[11] 刘红敏, 李晋芳, 肖四飞. 郁乐冲剂对抑郁症患者认知功能的影响研究[J]. 中医学报, 2010, 25(1): 127-130.

[12] 肖四飞, 虢周科, 刘红敏, 等. 郁乐冲剂对抑郁症患者脑功能影响的临床研究[J]. 中国老年保健医学, 2008, 6(2): 47-49.

[13] 齐文辉, 江川, 高永刚. 抑郁症发病机制及中医药防治研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(13): 3302-3307.

[14] 陈冬真, 虢周科, 王建军, 等. 虢周科教授治疗失眠伴焦虑状态临床经验[J]. 陕西中医, 2022, 43(8): 1095-1098.

[15] 刘黎明, 彭帅军, 苏攀, 等. 远志抗抑郁作用机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(5): 300-309.

[16] 张子东, 白浩东, 曾元宁, 等. 知母及其药对研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(10): 98-101.

[17] OLUGBEMIDE A S, BEN-AZU B, BAKRE A G, et al. Naringenin improves depressive- and anxiety-like behaviors in mice exposed to repeated hypoxic stress through modulation of oxido-inflammatory mediators and NF-kB/BDNF expressions[J]. Brain Res Bull, 2021, 169: 214-227.

[18] UMUKORO S, KALEJAYE H A, BEN-AZU B, et al. Naringenin attenuates behavioral derangements induced by social defeat stress in mice via inhibition of acetylcholinesterase activity, oxidative stress and release of pro-inflammatory cytokines[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 105: 714-723.

[19] NOURI Z, FAKHRI S, EL-SENDUNY F F, et al. On the Neuroprotective Effects of Naringenin: Pharmacological Targets, Signaling Pathways, Molecular Mechanisms, and Clinical Perspective[J]. Biomolecules, 2019, 9(11): 690.

[20] YI L T, LIU B B, LI J, et al. BDNF signaling is necessary for the antidepressant-like effect of naringenin[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2014, 48: 135-141.

[21] ABDELKAWY Y S, ELHAROUN M, SHETA E, et al. Liraglutide and Naringenin relieve depressive symptoms in mice by enhancing Neurogenesis and reducing inflammation[J]. Eur J Pharmacol, 2024, 971: 176525.

[22] BAKRIM S, ELOUAFY Y, TOUHTOUH J, et al. Exploring the chemistry, biological effects, and mechanism insights of natural coumaroyltyramine: First report[J]. Fitoterapia, 2024, 178: 106182.

[23] GAO W, WANG W, PENG Y, et al. Antidepressive effects of kaempferol mediated by reduction of oxidative stress, proinflammatory cytokines and up-regulation of AKT/β-catenin cascade[J]. Metab Brain Dis, 2019, 34(2): 485-494.

[24] SU P, LIU L, GONG Y, et al. Kaempferol improves depression-like behaviors through shifting microglia polarization and suppressing NLRP3 via tilting the balance of PPARγ and STAT1 signaling[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 143(Pt 3): 113538.

[25] DELUNARDO F, SOLDATI D, BELLISARIO V, et al. Anti-GAPDH Autoantibodies as a Pathogenic Determinant and Potential Biomarker of Neuropsychiatric Diseases[J]. Arthritis Rheumatol, 2016, 68(11): 2708-2716.

[26] 吴丹, 高耀, 向欢, 等. PI3K/Akt信号通路在抑郁症及抗抑郁中药作用机制研究中的进展[J]. 中草药, 2019, 50(18): 4461-4469.

[27] 李偲媛, 和申, 李华芳. 重度抑郁症中自噬通路及其关键标志物的研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2023, 43(10): 1324-1331.

[28] LEE K Y, WANG H, YOOK Y, et al. Tumor suppressor p53 modulates activity-dependent synapse strengthening, autism-like behavior and hippocampus-dependent learning[J]. Mol Psychiatry, 2023, 28(9): 3782-3794.

[29] 黄美英, 姚建平, 郭子伊. TNF-α影响抑郁症的机理与中医药研究进展[J]. 光明中医, 2019, 34(15): 2429-2432.

[30] 刘涛, 张望, 钟艳丽, 等. MicroRNA-326通过靶向Klk7调控MAPK信号通路对抑郁模型大鼠的神经保护作用[J]. 河北医科大学学报, 2021, 42(6): 631-636, 645.

[31] LI H, LINJUAN-LI, WANG Y. G-CSF improves CUMS-induced depressive behaviors through downregulating Ras / ERK / MAPK signaling pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 479(4): 827-832.

[32] 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.

[33] 宋雪晴, 孙雅伦, 周丽芳, 等. BDNF对中枢神经系统疾病作用的研究进展[J]. 生物学杂志, 2024, 41(6): 96-103.

[34] 刘洋, 王晓明, 李雪. 抑郁症核心靶点的生物信息学筛选与验证[J]. 中国药理学通报, 2022, 38(5): 712-718.

[责任编辑: 冯天保, 蒋维超(英文)]