

## $\beta$ -细辛醚治疗帕金森病抑郁的网络药理学作用机制分析

王志芳<sup>1</sup>, 宁百乐<sup>2</sup>, 贺邵华<sup>1</sup>, 康健<sup>1</sup>, 王南卜<sup>3</sup>, 方永奇<sup>3</sup>, 李翎<sup>3</sup> (1. 广州中医药大学, 广东 广州 510006; 2. 广州中医药大学第二附属医院, 广东 广州 510120; 3. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405)

**摘要:** **目的** 基于网络药理学分析  $\beta$ -细辛醚治疗帕金森病抑郁(DPD)的作用机制。**方法** 利用 TCMSP、Swiss Target Prediction 和 PharmMapper 数据库检索得到  $\beta$ -细辛醚的作用靶点, 通过 Genecard 数据库和 OMIM 数据库检索 DPD 的疾病相关靶点, 并通过 UniProt 数据库进行标准化。构建  $\beta$ -细辛醚和 DPD 的共有靶点韦恩图, 对共有靶点进行蛋白互作(PPI)网络分析, 以获取关键靶点信息; 对共有靶点进行 GO 功能及 KEGG 通路富集分析; 建立“药物-疾病-靶点-通路”网络, 展示  $\beta$ -细辛醚治疗 DPD 过程中疾病-靶点-通路的关系。**结果** 共得到  $\beta$ -细辛醚和 DPD 的共有靶点 64 个, 包括 ALB、c-FOS、EGFR、JUN、CASP3、PTGS2、IGF1、ESR1、APP 等多个关键靶点。共有靶点涉及学习或记忆、突触后膜的内在成分、神经递质受体活性、突触后神经递质受体活动等与突触间神经递质及其受体密切相关的生物过程、分子功能及细胞组成, 以及 5-HT 能神经突触、DA 能神经突触和神经活性配体受体相互作用等信号通路。**结论**  $\beta$ -细辛醚可能通过对 c-FOS、JUN、ALB、EGFR、CASP3、MAP2K1、MAPK14 等靶点及相关通路的作用, 进而影响 5-HT 能神经突触和 DA 能神经突触的损伤修复, 发挥治疗 DPD 的作用。

**关键词:**  $\beta$ -细辛醚; 帕金森病抑郁; 网络药理学; 多巴胺能突触通路; 5-羟色胺能突触通路

**中图分类号:** R285.5; R857.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2022)02-0228-07

**doi:** 10.19378/j.issn.1003-9783.2022.02.012

### Network Pharmacological Analysis on Mechanism of $\beta$ -asarone in Treating Depression of Parkinson's Disease

WANG Zhifang<sup>1</sup>, NING Baile<sup>2</sup>, HE Shaohua<sup>1</sup>, KANG Jian<sup>1</sup>, WANG Nanbu<sup>3</sup>, FANG Yongqi<sup>3</sup>, LI Ling<sup>3</sup> (1. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006 Guangdong, China; 2. The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510120 Guangdong, China; 3. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China)

**Abstract: Objective** To analyze the target and mechanism of  $\beta$ -asarone in the treatment of depression in Parkinson's disease (DPD) based on network pharmacology. **Methods** TCMSP, Swiss Target Prediction and PharmMapper databases were used to retrieve the targets of  $\beta$ -asarone. Genecard and OMIM databases were used to retrieve the DPD related targets, and Uniprot database was used to standardize the targets of  $\beta$ -asarone. The Venn diagram of common targets, PPI network and key targets' information table of  $\beta$ -asarone and DPD were constructed. GO annotation and KEGG pathway enrichment analysis were carried out, and  $\beta$ -asarone-DPD-pathway-target network diagram was established to show the active characteristics of disease-target of  $\beta$ -asarone in the treatment of DPD. **Results** There were 64 common targets of  $\beta$ -asarone and DPD, including ALB, c-FOS, EGFR, JUN, CASP3, PTGS2, IGF1, ESR1, APP, and so on. These targets involve learning or memory, the intrinsic components of postsynaptic membrane, the activities of neurotransmitter receptors, the activities of postsynaptic

收稿日期: 2021-06-11

作者简介: 王志芳, 男, 硕士研究生, 研究方向: 中药治疗脑病的作用及其机理研究。Email: 20191109211@stu.gzucm.edu.cn。通信作者: 李翎, 女, 副研究员, 硕士研究生导师, 研究方向: 中药新药研制开发及中药药理研究。Email: liling88800@126.com。

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(81804166); 广东省科技计划项目(2016A030303053); 广东省中医药局中医药科研项目(202111146)。

neurotransmitter receptors, and other biological processes closely related to the intersynaptic interaction of neurotransmitters and their receptors, molecular functions and cell compositions, and signal pathways such as the interaction between serotonergic synapse, dopaminergic synapse and neuroactive ligand receptors. **Conclusion**  $\beta$ -asarone may exert curative effects in the treatment of DPD through the c-FOS, JUN, ALB, EGFR, CASP3, MAP2K1, MAPK14 and other proteins and related pathways, and then play a role in the repair of serotonergic synapse and dopaminergic synapse.

**Keywords:**  $\beta$ -asarone; depression in Parkinson's disease; network pharmacology; dopaminergic synapse pathway; serotonergic synapse pathway

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是以静止性震颤、肌强直、运动迟缓和姿势平衡障碍等运动症状及抑郁、睡眠障碍、嗅觉减退、便秘等非运动症状为主要表现的一种神经退行性疾病<sup>[1]</sup>。帕金森病抑郁(Depression in parkinson's disease, DPD)在帕金森病患者中的发病率约为 35%~70%<sup>[2-3]</sup>。本课题组前期研究<sup>[4]</sup>证明,中药石菖蒲对抑郁模型小鼠、大鼠的失望行为具有显著改善作用。 $\beta$ -细辛醚是石菖蒲发挥开窍醒神作用的主要有效成分<sup>[5]</sup>,其分子量小,脂溶性强,易在体内被吸收<sup>[6]</sup>、快速通过血脑屏障,迅速分布于脑干、海马、皮质、小脑等脑组织中<sup>[7]</sup>,对中枢神经发挥药理作用<sup>[8]</sup>。 $\beta$ -细辛醚与左旋多巴联合使用能减轻左旋多巴的毒副作用并改善帕金森病的症状<sup>[9]</sup>,可能通过多巴脱羧酶(DDC)促进多巴胺(Dopaminergic, DA)生成<sup>[10]</sup>。而且 $\beta$ -细辛醚还能增加神经元单胺类神经递质的含量,改善抑郁模型小鼠的抑郁症状<sup>[11]</sup>。但 $\beta$ -细辛醚对 DPD 的作用靶点和机制尚不完全清楚。故本研究拟基于网络药理学方法分析 $\beta$ -细辛醚治疗 DPD 的作用机制,以期为 $\beta$ -细辛醚的进一步开发与利用提供依据。

## 1 材料与方法

**1.1  $\beta$ -细辛醚作用靶点筛选** 利用关键词“beta-asarone”在 TCMSp 数据库(<https://old.tcmsp-e.com/tcmspsearch.php>)、PharmMapper 数据库(<http://www.lilab-ecust.cn/pharmmapper/>)和 Swiss Target Prediction 数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)中检索获得 $\beta$ -细辛醚预测靶点,所得结果按照“Fit score $\geq$ 2.852(中位数)”筛选作为备选靶标。将得到的靶点名称通过 UniProt 数据库(<https://www.uniprot.org/>)转化成相对应的基因名称,合并去重得到 $\beta$ -细辛醚最终相关靶点蛋白。

**1.2 DPD 相关疾病靶点筛选** 以“Parkinson's disease

depression”和“Depression in Parkinson's disease”为疾病关键词,通过 Genecard 数据库(<https://www.genecards.org/>)和 OMIM 数据库(<https://www.omim.org/>)检索得到 DPD 相关的疾病靶点。通过 UniProt 数据库将靶点名称转化成相对应的基因名称,合并去重后得到 DPD 相关疾病靶点。

### 1.3 $\beta$ -细辛醚与 DPD 共有靶点的蛋白互作(PPI)

**网络构建** 将筛选出的 $\beta$ -细辛醚作用靶点与 DPD 疾病靶点输入 Venny 2.1 软件,取交集得到共有靶点,即 $\beta$ -细辛醚治疗 DPD 的潜在作用靶点。将 $\beta$ -细辛醚与 DPD 共有靶点输入 String 数据库<sup>[12]</sup>(<https://string-db.org/cgi/input.pl>)进行 PPI 网络构建,生物种类设定为“Homo sapiens”,得到 PPI 网络关系。然后导入 Cytoscape 3.8.0 软件中<sup>[13]</sup>,用 NetworkAnalyzer 工具进行拓扑分析,按照度(Degree)值排序,以 Degree 值大于平均值筛选得到关键靶点信息。

### 1.4 $\beta$ -细辛醚与 DPD 共有靶点的 GO 功能及 KEGG

**通路富集分析** 将 $\beta$ -细辛醚与 DPD 的共有靶点通过 R4.0.3 软件的 ClusterProfiler 包(引用 String 数据库<sup>[12]</sup>),筛选出  $P < 0.05$  的项目,分别进行基因本体(Gene ontology, GO)功能富集分析、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,并对结果进行可视化处理。

### 1.5 “药物-疾病-靶点-通路”网络构建

将 $\beta$ -细辛醚、DPD 靶点及信号通路导入 Cytoscape 3.8.0 软件,以展示药物活性成分在治疗疾病过程中的药物-疾病-靶点-通路的关系特点,构建药物-疾病-靶点-通路网络。

## 2 结果

**2.1  $\beta$ -细辛醚与 DPD 的共有靶点** 通过 TCMSp、Swiss Target Prediction 和 PharmMapper 3 个数据库检

索得到 β-细辛醚作用靶点分别为 25、100、116 个，合并去重得到最终靶点 221 个。通过 Genecard 和 OMIM 数据库检索得到 DPD 相关疾病靶点分别为 783、81 个，合并去重后得到候选靶点 839 个。将筛选出的 β-细辛醚作用靶点与 DPD 相关疾病靶点输入 Venny 2.1 软件，取交集，得到 β-细辛醚与 DPD 共同靶点 64 个(见图 1)，主要有 HTR2A、ADRB2、DRD1、GABRA1、PTGS2、FOS(C-Fos)等。

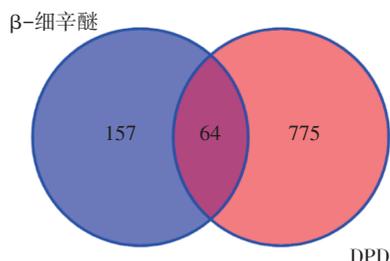


图 1 β-细辛醚治疗帕金森病抑郁(DPD)的药物-疾病共同靶点韦恩图

Figure 1 Venn diagram of drug-disease common target for β-asarone treatment of depression in Parkinson' disease

**2.2 β-细辛醚与 DPD 共同靶点的 PPI 网络构建** 结果见图 2。该网络中有 64 个节点，529 条边，平均度值为 16.5；节点颜色和大小根据度值调整，节点

越大、颜色越红表示该节点度值越大；节点连线由粗到细表示 Edge betweenness 值由大到小。对 PPI 网络进行拓扑分析，筛选出度值大于平均值的關鍵靶点 22 个(见表 1)，主要包括 ALB、FOS(c-FOS)、EGFR、JUN、CASP3、PTGS2 等，提示这些靶点可能是 β-细辛醚治疗 DPD 的重要靶点。

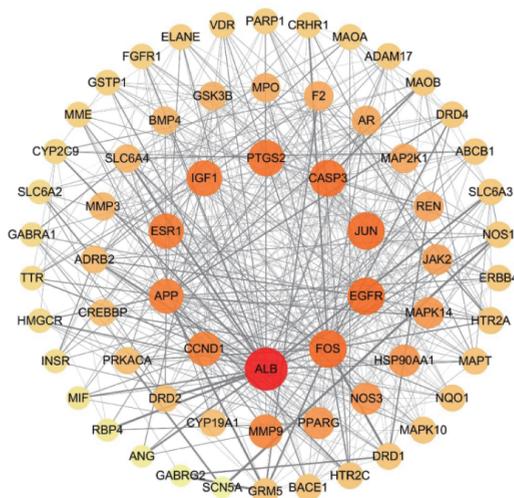


图 2 β-细辛醚治疗帕金森病抑郁的蛋白互作(PPI)网络

Figure 2 PPI network diagram of β-asarone treatment for depression in Parkinson' disease

表 1 β-细辛醚治疗帕金森病抑郁的关键靶点及其拓扑参数

Table 1 Key targets and topological parameters of β-asarone therapy for depression in Parkinson' disease

序号	基因名称	蛋白英文名	蛋白中文名	度值
1	ALB	Albumin	血清白蛋白	47
2	FOS	Proto-oncogene c-Fos	原癌基因蛋白	36
3	EGFR	Epidermal growth factor receptor	表皮生长因子受体	35
4	JUN	Transcription factor AP-1	转录因子 AP-1	35
5	CASP3	Caspase-3	半胱氨酸蛋白酶	34
6	PTGS2	Prostaglandin G/H synthase 2	前列腺素内过氧化物合酶 2 基因	33
7	IGF1	Insulin-like growth factor I	胰岛素样生长因子 1	32
8	ESR1	Estrogen receptor	雌激素受体	31
9	APP	Amyloid-beta precursor protein	淀粉样 β 蛋白前体	30
10	CCND1	G1/S-specific cyclin-D1	周期蛋白 D1	29
11	MMP9	Matrix metalloproteinase-9	基质金属蛋白酶 9	28
12	HSP90AA1	Heat shock protein HSP 90-alpha	热休克蛋白 90	24
13	NOS3	Nitric oxide synthase, endothelial	一氧化氮合酶	24
14	PPARG	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma	过氧化物酶体增殖物激活受体 γ	24
15	MAPK14	Mitogen-activated protein kinase 14	丝裂原活化蛋白激酶 14	23
16	JAK2	Tyrosine-protein kinase	酪氨酸蛋白激酶	21
17	REN	Renin	肾素	20
18	AR	Androgen receptor	雄激素受体	19
19	F2	Prothrombin	凝血酶原	19
20	MAP2K1	Dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase 1	丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶-1	18
21	MPO	Myeloperoxidase	髓过氧化物酶	18
22	GSK3B	Glycogen synthase kinase-3 beta	糖原合成酶激酶 3	17

### 2.3 β-细辛醚与 DPD 共有靶点的 GO 功能与 KEGG 通路富集分析

结果见图 3、图 4。将 64 个共有靶点进行 KEGG 通路富集分析，共得到 128 条信号通路。图 3 结果显示，β-细辛醚治疗 DPD 主要涉及的通路有 Lipid and atherosclerosis pathway (脂质和动脉粥样硬化通路)、MAPK signaling pathway (丝裂原活化蛋白激酶信号通路)、Prostate cancer (前列腺癌)、Endocrine resistance (内分泌抵抗)、Serotonergic synapse (5-HT 能突触)、Dopaminergic synapse (DA 能突触) 等 20 条通路。

对 β-细辛醚和 DPD 共有靶点进行 GO 功能富集分析，共得到 1 402 项生物过程 (Biological Process, BP), 133 项分子功能 (Molecular Function, MF), 71 项细胞组分 (Cell Component, CC)。图 4 结果显示，按 P 值升序排列，筛选出前 30 项 GO 注释条目，其中 10 项与生物过程有关，主要有 Response to drug (对药物的反应)、Positive regulation of protein serine/threonine kinase activity (蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性的阳性调节)、Learning or memory (学习或记忆)、Reactive oxygen species metabolic process (活性氧类代谢) 等；10 项与细胞组分有关，主要有 Membrane raft (薄膜筏)、Membrane region (膜区)、Caveola、Integral component of postsynaptic membrane (小窝、突触后膜的组成部分)、Intrinsic component of postsynaptic membrane (突触后膜的内在成分) 等；10 项与分子功能有关，主要有 Drug binding (药物结合)、Neurotransmitter receptor activity (神经递质受体

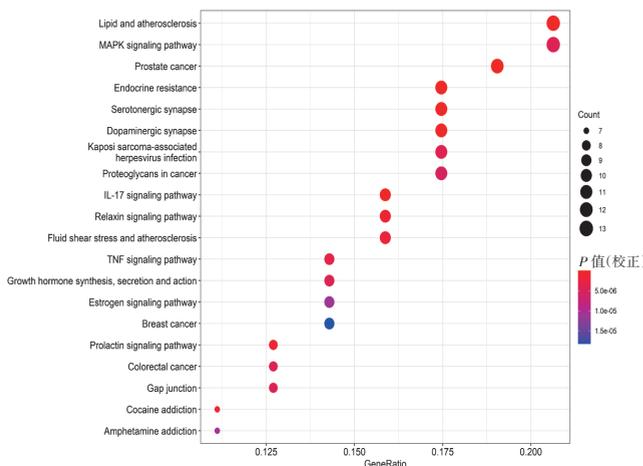


图 3 β-细辛醚治疗帕金森病抑郁潜在作用靶点的 KEGG 信号通路富集分析

Figure 3 Enrichment analysis of KEGG signaling pathway for potential targets of β-asarone therapy for depression in Parkinson's disease

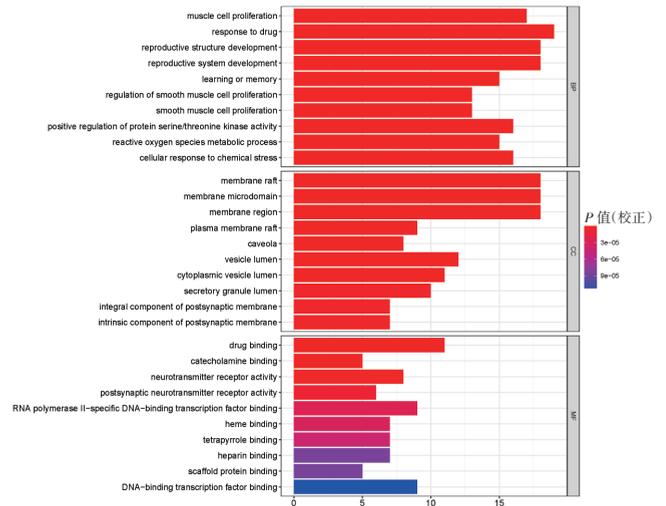


图 4 β-细辛醚治疗帕金森病抑郁潜在作用靶点的 GO 功能分析

Figure 4 GO analysis of potential therapeutic targets of β-asarone therapy for depression in Parkinson's disease

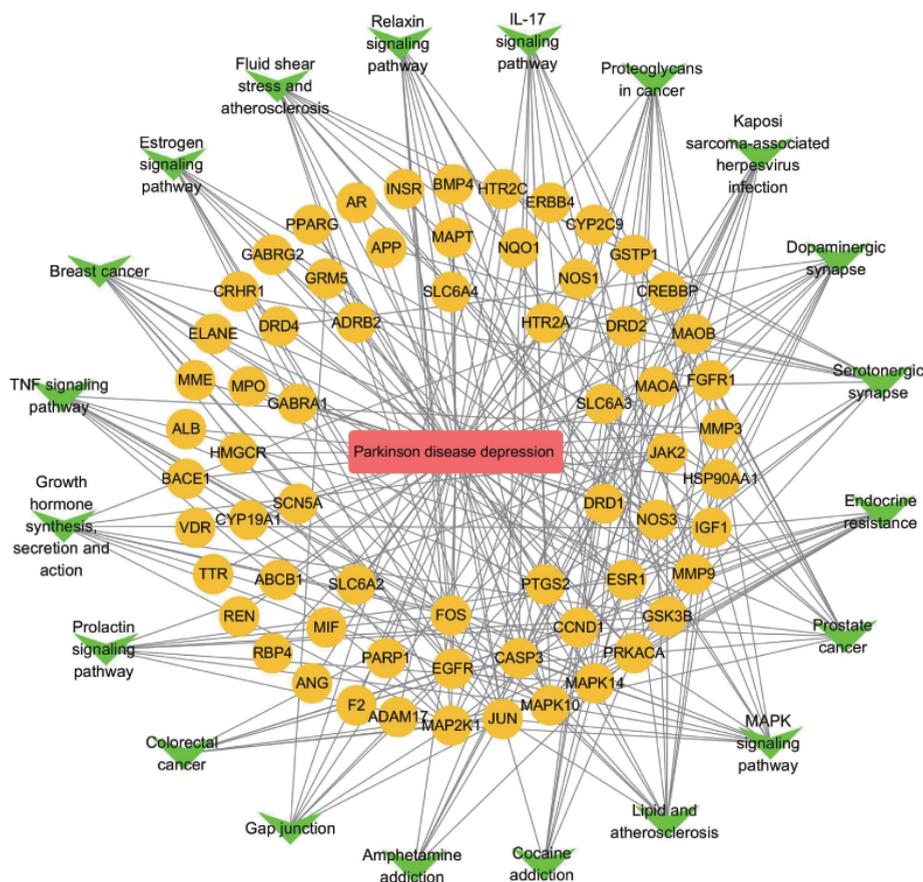
活性)、Catecholamine binding (儿茶酚胺结合)、Postsynaptic neurotransmitter receptor activity (突触后神经递质受体活动)、Scaffold protein binding (骨架蛋白装订) 等。综合 GO 功能与 KEGG 通路富集分析结果，表明 β-细辛醚和 DPD 共有靶点分布于不同的通路，影响多种结构或功能来协同发挥作用。

### 2.4 β-细辛醚治疗 DPD 的“药物-疾病-靶点-通路”网络

结果见图 5。结果显示，β-细辛醚治疗 DPD 的潜在作用靶点基因有 64 个，平均度值为 5.45，有 34 个基因高于平均度值，其中度值最高的 5 个靶点基因为 c-FOS、JUN、MAP2K1、MAPK14、MAPK10 (丝裂原活化蛋白激酶-10)。潜在作用靶点被富集在 20 条信号通路，主要涉及免疫系统、内分泌系统、蛋白激酶转导通路、神经系统和癌症通路等。

### 3 讨论

中医学认为帕金森病抑郁 (DPD) 属于“颤证”和“郁证”合病的范畴，“郁证”为“颤证”的变证。其主要病机是由于肝风内动、筋脉失养，日久导致气机郁滞影响心神而出现抑郁症状。《神农本草经》记载石菖蒲能“开心孔，补五脏，通九窍”，具有化痰开窍，醒神益智等作用，适用于各种病因所致的“郁证”。石菖蒲的主要有效成分 β-细辛醚能上调大鼠海马源性神经营养因子 (BDNF) 的表达，有效改善抑郁模型大鼠的抑郁状态<sup>[14-15]</sup>。因此，明确 β-细辛醚治疗 DPD 的机制对 β-细辛醚的开发具有重要



注：黄色为潜在作用靶点；绿色为通路

图 5 β-细辛醚治疗帕金森病抑郁的“药物-疾病-靶点-通路”网络

Figure 5 Drug-disease-target-pathway network diagram of β-asarone therapy for depression in Parkinson' disease

意义。

本研究通过网络药理学方法分析了 β-细辛醚治疗 DPD 的分子机制。PPI 网络显示，ALB、c-FOS、EGFR、JUN、CASP3、PTGS2、IGF1、ESR1、APP 等关键靶点度值较高，提示以上靶点在治疗 DPD 中可能起重要作用。黎荣等<sup>[16]</sup>和 Glamoclija V 等<sup>[17]</sup>均证实，CASP3 是细胞凋亡进程中的关键酶，其启动有关凋亡信号途径可诱导细胞发生程序性死亡。Ryan J 等<sup>[18]</sup>发现，ESR1 参与雌激素调节神经递质的转换，提高 5-HT 和去甲肾上腺素(NE)的含量，并调节 5-HT 受体的数量和功能。c-FOS、JUN、IGF1 和 APP 都参与了神经元的增殖、损伤和修复过程。Li 等<sup>[19]</sup>发现，电针联合氟西汀治疗可上调 c-FOS 的表达水平，发挥抗抑郁作用。研究<sup>[20]</sup>发现，由 c-Fos 和 JUN 形成 AP-1 复合物调节的转录程序，在慢性 5-HT 再摄取抑制剂(SSRIs)反应开始前被选择性激活，调节关键神经元重塑基因的表达，可作为预测抗抑郁反应的潜在生物标志物。通过调控 IGF1 信号通路可影响 C57BL/6 J 小鼠海马神经和神经胶质组织

的光周期反应，从而改善小鼠的抑郁样行为<sup>[21]</sup>。自噬系统功能紊乱会导致细胞内异常蛋白沉积，APP 是自噬性降解的底物，自噬小体可能是 APP 产生的场所<sup>[22]</sup>。因此 APP 基因的表达可一定程度反映对 α-突触核蛋白(α-syn)的自噬清除程度。ALB、EGFR、PTGS2 与血流动力学关系较为密切，可能与脑组织营养有关。Hu 等<sup>[23]</sup>发现肾之灵药物可改善患者抑郁症状并降低血中 ALB 的含量，可能是通过影响胆固醇/磷脂比的变化调节膜的微黏度，从而影响 5-HT 合成或代谢等神经递质相关功能的作用<sup>[24]</sup>。Hou 等<sup>[25]</sup>利用鸢尾素改善异丙酚导致 EGFR 细胞表面表达增加而诱发的抑郁模型小鼠的悬挂实验和强迫游泳的不动时间，通过降低细胞表面 EGFR 的表达水平而起到抗抑郁样作用。PTGS2 是中枢神经系统的重要炎症介质，其水平的高表达与神经元损伤、认知障碍具有一定的联系<sup>[26]</sup>。

进一步对 β-细辛醚和 DPD 的共同靶点进行 GO 功能与 KEGG 通路富集分析，主要得到学习或记忆、小窝及突触后膜的组成部分、突触后膜的内在

成分、神经递质受体活性、突触后神经递质受体活动等与神经递质合成与代谢过程密切相关的生物过程、分子功能及细胞组分。KEGG 通路富集结果显示,与丝裂原活化蛋白激酶信号通路、5-HT 能神经突触、多巴胺(DA)能神经突触和神经活性配体受体相互作用等影响神经递质合成与代谢的通路最为丰富。此外,还富集得到脂质和动脉粥样硬化通路、内分泌抵抗等与神经营养相关的通路。研究<sup>[27]</sup>发现,腹侧被盖区多巴胺突触系统缺失可能使帕金森病患者易出现抑郁症状,而前额叶皮层的 DA 能神经支配紊乱更容易表现出抑郁特征。在纹状体核中突触可塑性的损害导致 DA 能神经元的大量退化引起纹状体 DA 含量显著性减少,从而诱发 PD 运动和认知障碍的发生。突触前致密部 DA 能神经元  $\alpha$ -syn 过度表达<sup>[28]</sup>会影响酪氨酸羟化酶(HT)或 DA 转运体发挥作用<sup>[29]</sup>,引起中缝核 5-HT 能神经元丢失<sup>[30]</sup>和酪氨酸羟化酶 2(TPH2)表达减少<sup>[31]</sup>而诱发抑郁症状。而抗抑郁药物能改善抑郁样行为,并伴随着 DA、NE 和 5-HT 水平的升高<sup>[32]</sup>,提示 DA 能系统的破坏可导致 5-HT 减少,引发抑郁行为<sup>[33]</sup>。因此,DPD 的发病常伴随 DA 和 5-HT 神经元突触的改变,从而影响学习和认知功能,所以根据 GO 功能及 KEGG 通路富集结果分析, $\beta$ -细辛醚直接或间接影响 DA 和 5-HT 神经元突触的结构和功能,可能是其改善 DPD 的重要途径。“药物-疾病-通路-靶点”网络分析结果显示,被富集的 20 条信号通路中,c-FOS、JUN、MAP2K1、MAPK14 等靶点已被证实与 PD 或抑郁关系密切。MAP2K1 基因可能是抑郁症的遗传标记<sup>[34]</sup>,MAP2K1 基因的 rs1549854 和 rs1432441 多态性可能与重性抑郁障碍有关。MAPK14 调节细胞对应激和炎症的反应,影响神经细胞死亡,因此维持 MAPK14 在适当水平对神经元功能及其存活至关重要<sup>[35]</sup>。

综上所述, $\beta$ -细辛醚对 DPD 的治疗具有多靶点、多通路的作用特点。ALB、c-FOS、EGFR、JUN、CASP3、MAP2K1、MAPK14 等靶点均被证实与神经元功能或存活有关,涉及免疫系统、内分泌系统、蛋白激酶转导通路、神经系统等多条途径,其中 c-FOS 和 JUN 既是  $\beta$ -细辛醚和 DPD 的共同作用靶点也是重要通路靶点。因此, $\beta$ -细辛醚可能通过对 c-FOS、JUN、ALB、EGFR、CASP3、MAP2K1、MAPK14 等蛋白及相关通路的作用,进而影响 5-HT 能神经突触和 DA 能神经突触的损伤修复,发挥治疗 DPD 的作用。

## 参考文献:

- [1] RODRIGUEZ-OROZ M C, JAHANSHAHI M, KRACK P, et al. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(12): 1128-1139.
- [2] REIJNDERS J S, EHRT U, WEBER W E, et al. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2008, 23(2): 183-313.
- [3] ZHU K, VAN HILTEN J J, MARINUS J. Associated and predictive factors of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease[J]. *J Neurol*, 2016, 263(6): 1215-1225.
- [4] 方永奇,魏刚,柯雪红. GC-MS分析石菖蒲挥发油透大鼠血脑屏障的成分研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2002, 13(3): 181-182, 200.
- [5] 吴启端,方永奇,李翎,等. 石菖蒲对中枢神经系统兴奋性的有效部位研究[J]. *医药导报*, 2002, 21(7): 399-401.
- [6] FANG Y Q, SHI C, LIU L, et al. Analysis of transformation and excretion of  $\beta$ -asarone in rabbits with GC-MS[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2012, 37(3): 187-190.
- [7] FANG Y Q, SHI C, LIU L, et al. Pharmacokinetics of beta-asarone in rabbit blood, hippocampus, cortex, brain stem, thalamus and cerebellum[J]. *Pharmazie*, 2012, 67(2): 120-123.
- [8] 季宁东,李娟好,李明亚,等. 石菖蒲提取液的抗抑郁作用及柴胡皂苷对其作用的影响[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2006, 26(12): 1203-1206.
- [9] 宁百乐,张芹欣,邓敏贞,等.  $\beta$ -细辛醚减少美多巴在PD模型大鼠中的使用剂量[J]. *广州中医药大学学报*, 2019, 36(6): 889-896.
- [10] HUANG L, DENG M, FANG Y, et al. Dynamic changes of five neurotransmitters and their related enzymes in various rat tissues following  $\beta$ -asarone and levodopa co-administration[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(4): 1566-1572.
- [11] 朱彩霞,黄丽,方永奇,等.  $\beta$ -细辛醚对慢性不可预见性轻度刺激小鼠模型的行为学和单胺类神经递质的影响[J]. *时珍国医国药*, 2017, 28(4): 833-836.
- [12] 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, 47(1): 607-613.
- [13] DONCHEVA N T, MORRIS J H, GORODKIN J, et al. Cytoscape stringapp: network analysis and visualization of proteomics data[J]. *J Proteome Res*, 2019, 18(2): 623-632.
- [14] DONG H, GAO Z, RONG H, et al.  $\beta$ -asarone reverses chronic unpredictable mild stress-induced depression-like behavior and promotes hippocampal neurogenesis in rats[J]. *Molecules*, 2014, 19(5): 5634-5649.
- [15] 黄梦娇,乔旺,汪颖姣,等.  $\beta$ -细辛醚对抑郁模型小鼠的快速抗抑郁作用[J]. *现代食品科技*, 2020, 36(1): 16-21.
- [16] 黎荣,徐灵源,梁韬,等. 葛根素对帕金森病大鼠黑质组织 BDNF, TrkB, caspase-3 表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(3): 208-211.
- [17] GLAMOCLJICA V, VILOVCK K, SARAGA-BABIC M, et al. Apoptosis

- and active caspase-3 expression in human granulosa cells[J]. *Fertil Steril*, 2005, 83(2): 426-431.
- [18] RYAN J, ANCELIN M L. Polymorphisms of estrogen receptors and risk of depression: therapeutic implications[J]. *Drugs*, 2012, 72(13): 1725-1738.
- [19] LI X, QI S M, WANG Y, et al. Antidepressant effect of electroacupuncture on modulating the expression of c-Fos/AP-1 through the JNK signaling pathway[J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2021, 304(11): 2480-2493.
- [20] CHOTTEKALAPANDA R U, KALIK S, GRESACK J, et al. AP-1 controls the p11-dependent antidepressant response[J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(7): 1364-1381.
- [21] TANIGUCHI E, TASHIRO A, HATTPRI A, et al. Photoperiodic changes in hippocampal neurogenesis and plasma metabolomic profiles in relation to depression-like behavior in mice[J]. *Behav Brain Res*, 2021, 403: e113136.
- [22] KIZILARSLANOGLU M C, ÜLGER Z. Role of autophagy in the pathogenesis of Alzheimer disease[J]. *Turk J Med Sci*, 2015, 45(5): 998-1003.
- [23] HU Y, WANG Y, CHEN C, YANG W, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind study on the effects of SZL on patients with mild to moderate depressive disorder with comparison to fluoxetine[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 281(5): e114549.
- [24] MAES M, SMITH R, CHRISTOPHE A, et al. Lower serum high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in major depression and in depressed men with serious suicidal attempts: relationship with immune-inflammatory markers[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 1997, 95(3): 212-221.
- [25] HOU Z, ZHANG J, YU K, et al. Irisin ameliorates the postoperative depressive-like behavior by reducing the surface expression of epidermal growth factor receptor in mice[J]. *Neurochem Int*, 2020, 135: e104705.
- [26] MICHELE S, SALLUZZO M G, CALOGERO A E, et al. Association study of COX-2 (PTGS2) -765 G/C promoter polymorphism by pyrosequencing in Sicilian patients with Alzheimer's disease[J]. *Arch Med Sci*, 2014, 10(6): 1235-1238.
- [27] CANTELLO R, AGUGGIA M, GILLI M, et al. Major depression in Parkinson's disease and the mood response to intravenous methylphenidate: possible role of the "hedonic" dopamine synapse [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1989, 52(6): 724-731.
- [28] DECREASESAC M, MATSSON B, LUNDBLAD M, et al. Progressive neurodegenerative and behavioural changes induced by AAV-mediated overexpression of  $\alpha$ -synuclein in midbrain dopamine neurons[J]. *Neurobiol Dis*, 2012, 45(3): 939-953.
- [29] LEE F J, LIU F, PRISTUPA Z B, et al. Direct binding and functional coupling of alpha-synuclein to the dopamine transporters accelerate dopamine-induced apoptosis[J]. *FASEB J*, 2001, 15(6): 916-926.
- [30] HALLIDAY G M, LI Y W, BLUMBERGS P C, et al. Neuropathology of immunohistochemically identified brainstem neurons in Parkinson's disease[J]. *Ann Neurol*, 1990, 27(4): 373-385.
- [31] KOVACS G G, KLOPPEL S, FISCHER I, et al. Nucleus-specific alteration of raphe neurons in human neurodegenerative disorders[J]. *Neuroreport*, 2003, 14(1): 73-76.
- [32] HAJOS K E, MCTAVISH S F, SHARP T. Effect of a selective 5-hydroxytryptamine reuptake inhibitor on brain extracellular noradrenaline: microdialysis studies using paroxetine[J]. *Eur J Pharmacol*, 2000, 407(1-2): 101-107.
- [33] LEE M, RYU Y H, CHO W G, et al. Relationship between dopamine deficit and the expression of depressive behavior resulted from alteration of serotonin system[J]. *Synapse*, 2015, 69(9): 453-460.
- [34] HU Y, HONG W, SMITH A, et al. Association analysis between mitogen-activated protein/extracellular signal-regulated kinase (MEK) gene polymorphisms and depressive disorder in the Han Chinese population[J]. *J Affect Disord*, 2017, 222: 120-125.
- [35] LIU Q, SUN N N, WU Z Z, et al. *Chaihu-Shugan-San* exerts an antidepressive effect by downregulating miR-124 and releasing inhibition of the MAPK14 and Gria3 signaling pathways[J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13(5): 837-845.

(编辑: 邹元平)