药理医学，2024，第 1 卷，第 2 期，1-16 页

药理医学
ISSN: 2958-7115(print)
雙清學術出版社
Contents lists available at www.qingpress.com
Journal homepage: qingpress.com/zh-cn/journals/55

基于网络药理学结合分子对接探究甘麦大枣汤治疗心脏神经官能症的作用机制

郝胜杰[1]，李欠[1*]，王冰洁[1]，赵博[1]，李孟伟[1]，魏滟芝[1]，马靖捷[1]，王诗雨[1]，杜雨欣[1]
(甘肃农业大学/干旱生境作物学国家重点实验室/国家药品监督管理局中药材及饮片质量控制重点实验室，甘肃兰州，730070)

摘要：随着人们心理压力的不断增加，心脏神经官能症已经成为当代社会的一个常见疾病。甘麦大枣汤作为中医传统药方中治疗心脏神经官能症的一种有效方剂，但其具体作用机制尚未彻底阐明。本文利用网络药理学结合分子对接的方法，探究甘麦大枣汤治疗心脏神经官能症的作用机制。结果表明，共有 107 种包括槲皮素、木犀草素、山奈酚、柚皮素、异鼠李素等具有重要生物学作用的活性成分，作用于包括 STAT3、JUN、TNF、TPT53、AKT1、EGFR 在内的 203 个疾病药物治疗的潜在靶点。且广泛富集于如 TNF、HIF-1 和 Toll 样受体的一系列信号通路中。同时分子对接结果显示，核心活性成分与核心靶点紧密结合，进一步证实了其治疗官能症的作用。本研究的发现为中医药治疗心脏神经官能症提供了科学依据和参考。

关键词：中医药, 网络药理学, 分子对接, 甘麦大枣汤, 神经官能症

Exploring the Mechanism of Ganmai Dazao Decoction in Treating Cardiac Neurosis Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

Abstract: With the increasing psychological stress in modern society, cardiac neurosis has become a common disorder. Ganmai Dazao Decoction is an effective traditional Chinese medicine prescription for treating cardiac neurosis, but its specific mechanism of action has not been thoroughly elucidated.

作者简介：郝胜杰，男，研究方向：中药学，中药药理,循证医学，生物与医药 E-mail: haosj@st.gsau.edu.cn
基金项目：甘肃农业大学创新创业训练计划(202301058)；中国科学院大学科创训练项目(20234001153)；国家中药材产业技术体系建设专项资金(CARS-21)

2958-7115/© Shuangqing Academic Publishing House Limited All rights reserved.
Article history: Received January 28, 2024 Accepted February 6, 2024 Available online February 7, 2024
To cite this paper: 郝胜杰，李欠，王冰洁，赵博，李孟伟，魏滟芝，马靖捷，王诗雨，杜雨欣 (2024). 基于网络药理学结合分子对接探究甘麦大枣汤治疗心脏神经官能症的作用机制. 药理医学, 第 1 卷,第 2 期, 1-16.
Doi: https://doi.org/10.55375/msphar.2024.1.2.1

This study investigates the mechanism of Ganmai Dazao Decoction in treating cardiac neurosis using network pharmacology combined with molecular docking. The results show 107 active ingredients, including quercetin, kaempferol, naringenin, hesperetin, and isorhamnetin, with significant biological activities. These ingredients act on 203 potential targets involved in treating diseases and drugs, including STAT3, JUN, TNF, TP53, AKT1, EGFR, and others. Furthermore, they are widely enriched in various signaling pathways such as TNF, HIF−1, and Toll−like receptors. Molecular docking results demonstrate that the core active ingredients bind closely to the core targets, confirming their role in treating neurosis. This study provides a scientific basis and reference for traditional Chinese medicine in treating cardiac neurosis.
Keywords: Traditional Chinese medicine, Network pharmacology, Molecular docking, Ganmai Dazao Decoction, Neurosis

1 引言

心脏神经官能症(Cardiac Neuropathy，CN)是一种临床常见的自主神经系统疾病，主要影响心脏的自主调节功能[1]。CN 的发展可能与多种因素(如糖尿病、心血管疾病等)有关，因此对其机制的深入研究至关重要。CN 可以导致心脏节律异常、心率失控、心脏功能下降，甚至心律不齐，严重时可能危及患者生命。针对 CN 的治疗一直是心脏疾病领域的重要课题。

传统药物治疗心脏神经官能症的效果有限，越来越多的研究关注中药治疗对 CN 的潜在作用。甘麦大枣汤来自《金匮要略》，由甘草(Glycyrrhiza glabra)，浮小麦(Triticum aestivum)，大枣(Ziziphus jujuba)三种中草药组成，主要用于心理障碍和抑郁相关的精神障碍。现代药理学研究证实，甘麦大枣汤可增加中枢兴奋性、镇静催眠、抗抑郁等药理活性。然而，目前尚不清楚甘麦大枣汤中活性成分缓解官能症及抑郁等症状的机制[2]。

多成分、多靶点、多通路的中医药可以为临床治疗带来很多新的可能性。网络药理学作为生物学、计算机科学、多向药理学、分子药理学、医学等多学科基础理论和研究工具融合的成果，能够系统、全面地反映药物对疾病网络的干预机制[3]。这与中医治疗疾病的整体动态原理和多成分、多靶点、多通路相互作用的特点具有很强的契合性。因此，网络药理学可以为研究中药复方作用机理的研究提供新的有力技术支持，有助于揭示中药复方的科学内涵，发现药物靶点，继承和发展中药理论。本实验旨在通过网络药理学和分子对接技术，探讨甘麦大枣汤治疗 CN 的作用机制(图 1)

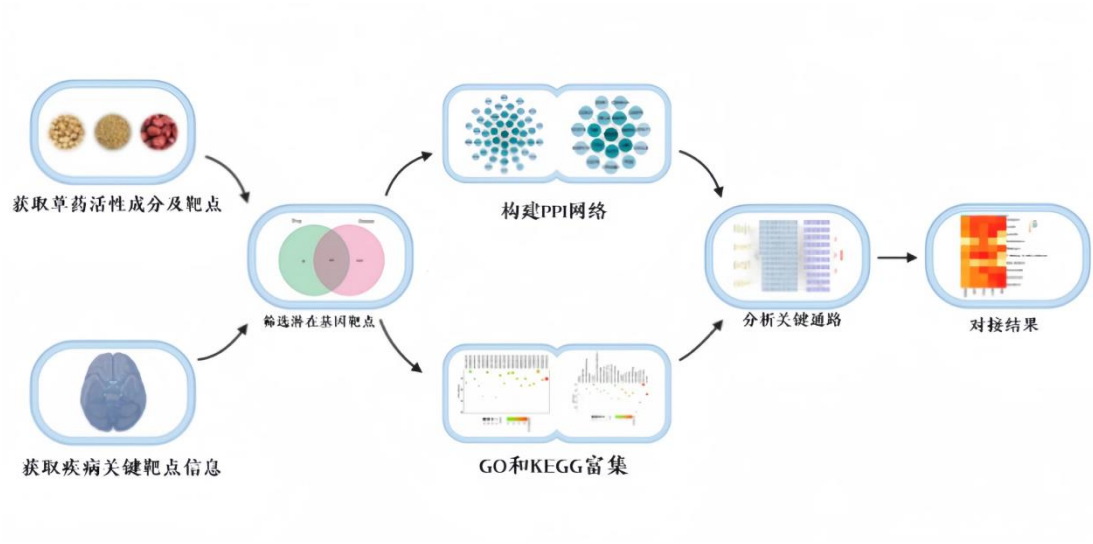


图 1.研究过程设计

(Protein-Protein Interaction, PPI)蛋白质相互作用网络

研究过程通过获取草药活性成分和疾病关键靶点信息来筛选出潜在的基因靶点，并构建 PPI 网络及 GO 和 KEGG 功能富集以分析作用关键通路，最后通过分子对接结果进一步证实了其治疗官能症的作用。本研究发现为中药方剂甘麦大枣汤治疗心脏神经官能症提供了科学依据和参考

2 材料与方法

2. 1 活性化合物的筛选和推定靶点的预测

通过收集大量有效成分、相关靶点和药代动力学信息的权威公共数据库 TCMSP，https://tcmspw. com/tcmsp. php，我们检索了 18 种中药的有效成分，并辅以已发表的文献。口服生物利用度(OB)是评估药物吸收到人体循环中的速率和程度的重要指标，药物相似性(DL)是评估化合物与已知药物相似性的指标。基于吸收、分布、代谢和排泄(ADME)模式值，我们对活性成分进行了初步筛选，以获得活性化合物及其蛋白质靶点，其中, OB≥30%，DL≥0. 18%，以获得上述信息。筛选后，为了标准化蛋白质靶标信息，统一了 Uniprot 数据库(The Universal Protein Resource，https://www. uniprot. org/)以标准化化合物作用的蛋白质靶标，从而产生了更全面的靶标信息，例如基因 ID 和基因符号[4]。

2. 2 识别疾病相关靶点并过滤交叉靶点

以“脏躁、官能症、抑郁症、神经质”为关键词，我们挖掘了 GeneCards 数据库(https://www. genecards. org/)和 OMIM 数据库(https://omim. org/)中与 CN 相关的基因靶点。通过合并两个数据库的目标并删除重复项，获得了与 CN 相关的目标。然后利用 Venny 2. 1(http://bioinformatics. psb. ugent. be/webtools/Venn/)筛选共同靶点，将共同靶点定义为甘麦大枣汤治疗 CN 的潜在靶点[5]。

2. 3 蛋白质-蛋白质相互作用构建

通过将常见的疾病-药物靶点提交到用于检索相互作用基因的搜索工具(STRING，https://string-db.org/)数据库来构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络模型。将生物物种设置为“智人”，相关度的置信度得分≥0.950，同时隐藏不相连的节点。然后，利用 Cytoscape 3.8.2 对相互作用信息进行进一步的可视化分析。CytoNCA 插件可以分析提交给 Cytoscape 的数据的拓扑属性。在此插件中，使用中介中心性 (BC)、接近中心性 (CC) 和度中心性 (DC) 来估计网络中节点的重要性。这三个数值的定量值越高，节点在网络中的重要性就越大。在 PPI 网络中，以 BC、CC、DC 为变量，筛选出核心目标，并根据筛选结果构建核心目标的网络关系图[6]。

2.4 GO 和 KEGG 通路富集分析

将既往收集的用于治疗 CN 的 Gan-Mai-Da-Zao 汤剂靶点导入 DAVID (https://david.ncifcrf.gov/summary.jsp) 数据库，分析其主要生物学过程和代谢途径，并丰富其分析集，具有全面的注释能力，并已更新每月的基因注释数据库。在物种选择中，我们选择了“智人”，$P<0.05$。利用生物信息学(http://www.bioinformatics.com.cn/)对数据结果进行保存和可视化，最终得到基因本体论(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析气泡图，其中 GO 富集分析涵盖了生物学的细胞成分、分子功能、生物过程三个方面，KEGG 富集分析还可以提示药物在人体内作用的生物学机制和调控途径[7]。

2.5 网络建设

利用 Cytoscape 3.8.2 绘制出病草-成分-靶点(D-H-C-T)网络关系图，可视化甘麦大枣汤与 CN 的关系。以不同的颜色和形状代表疾病、药物、成分和靶点，“边缘”代表这些信息之间的相关性。为了更直观地反映靶点富集对通路的关系，结合以往的网络关系图，构建了更复杂但更直观的网络关系图，包括药物、活性成分、靶点、通路等更全面的信息。

3 分子对接预测

3.1 小分子配体的制备

为了更好地评估网络分析预测的可靠性，将核心活性成分分子对接到核心基因靶标上。首先，通过 PubChem(https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/)数据库获取活性成分的二维结构，然后通过 ChemOffice 软件将二维结构转换为 mol2 格式的三维结构，制备小分子配体。最后，将其导入 AutoDock-Tools，转换为 pdbqt 格式文件[8]。

3.2 蛋白质受体的制备

首先，将核心基因靶点录入 Uniprot 数据库，得到其 Uniprot ID，利用 Uniprot ID 从蛋白质数据库(PDB，http://www.rcsb.org/)数据库中检索并下载核心基因靶点的 3D 结构，采用 PyMOL 2.3.4 软件对蛋白质进行脱水脱配，对核心基因靶点进行氢化，并使用 AutoDock-Tools 计算电荷，最后保存为 PDBQT 格式文件。然后使用 AutoDock Vina 进行配体-受体分子对接[9]。

4 结果

4. 1 甘草、小麦、大枣的活性化合物及靶点

我们从 TCMSP 数据库以及现有文献中共发现了 442 种药物相关成分。然后按照 DL ≥ 0.18 和 OB≥30%进行筛选，同时获得各有效成分中涉及的基因靶点，最后通过 Uniprot 数据库进行比对和校正后去除重复靶点。共获得 109 个有效成分和 239 个基因靶点。

4. 2 CN 的基因靶点

本研究从 GeneCards 数据库获得 4733 个 CN 相关基因靶点，另外从 OMIM 数据库获得 37 个基因靶点，其中有 8 个相同的靶点，去除重复值后，CN 相关基因靶点总数为 4762 个。接下来，通过疾病相关基因靶点和药物相关基因靶点的交集，获得 203 个相互作用的基因靶点(图 2a)。这些靶点是 Gan-Mai-Da-Zao 汤剂针对 CN 的潜在靶点(表 1)。

表 1 甘麦大枣汤作用于心脏神经官能症(CN)的潜在靶点

NO.	Gene	NO.	Gene	NO.	Gene	NO.	Gene	NO.	Gene
1	PTGS1	42	PLAU	83	CDKN1A	124	THBD	165	CCNA2
2	DRD1	43	LTA4H	84	MMP9	125	SERPINE1	166	ESR2
3	CHRM1	44	MAOA	85	MAPK1	126	COL1A1	167	CDK2
4	DRD5	45	ADRB1	86	IL10RA	127	IFNG	168	MAPK10
5	SCN5A	46	BCL2	87	EGF	128	ALOX5	169	PYGM
6	CHRM5	47	BAX	88	RB1	129	IL1A	170	GRIA2
7	PTGS2	48	CASP9	89	TNF	130	MPO	171	OLR1
8	HTR3A	49	JUN	90	IL6ST	131	NCF1	172	IL4
9	RXRA	50	CASP3	91	AHSA1	132	ABCG2	173	HSD3B1
10	OPRD1	51	CASP8	92	TP53	133	GSTP1	174	IKBKB
11	SLC6A2	52	PRKCA	93	ELK1	134	NFE2L2	175	MAPK8

12	ADRA1A	53	PON1	94	NFKBIA	135	NQO1	176	PPP3CA
13	CHRM2	54	MAP2	95	POR	136	PARP1	177	AKR1C3
14	ADRA2B	55	CAT	96	ODC1	137	AHR	178	SLPI
15	ADRA1B	56	HAS2	97	TOP1	138	SLC2A4	179	MAPK3
16	SLC6A3	57	DRD4	98	RAF1	139	COL3A1	180	LDLR
17	ADRB2	58	ACHE	99	SOD1	140	CXCL11	181	BAD
18	CHRNA2	59	F7	100	HIF1A	141	CXCL2	182	MTTP
19	SLC6A4	60	CACNA1S	101	STAT1	142	NR1I3	183	APOB
20	DRD2	61	KDR	102	RUNX1T1	143	CHEK2	184	PLB1
21	OPRM1	62	AKT1	103	HSPA5	144	CLDN4	185	HMGCR
22	GABRA1	63	VEGFA	104	ERBB2	145	PPARA	186	CYP19A1
23	NR3C2	64	MMP2	105	ACACA	146	PPARD	187	UGT1A1
24	PPARG	65	MMP1	106	CYP1A1	147	HSF1	188	SREBF1
25	CYP3A4	66	HMOX1	107	ICAM1	148	CXCL10	189	GSR
26	NR1I2	67	CYP1A2	108	IL1B	149	CHUK	190	ABCC1
27	CYP2B6	68	CAV1	109	CCL2	150	SPP1	191	ADIPOR1
28	NOS2	69	CTNNB1	110	SELE	151	RUNX2	192	ABAT
29	KCNH2	70	MYC	111	VCAM1	152	E2F1	193	SOAT1
30	ESR1	71	CASP7	112	PTGER3	153	CTSD	194	BACE2
31	AR	72	F3	113	CXCL8	154	IGFBP3	195	STAT3

32	PRSS1	73	GJA1	114	PRKCB	155	IGF2	196	CDK4
33	PDE10A	74	MMP10	115	BIRC5	156	CD40LG	197	MDM2
34	MAOB	75	FASN	116	DUOX2	157	IRF1	198	APP
35	ADRA2A	76	DPP4	117	NOS3	158	ERBB3	199	PCNA
36	CA2	77	MMP3	118	HSPB1	159	HK2	200	TYR
37	ADRA2C	78	RELA	119	SULT1E1	160	RASA1	201	XIAP
38	ADRA1D	79	EGFR	120	IL2RA	161	GSTM1	202	PTGES
39	PGR	80	CCND1	121	CYP1B1	162	MAPK14	203	MET
40	ADH1C	81	BCL2L1	122	CCNB1	163	GSK3B		
41	AKR1B1	82	FOS	123	PLAT	164	CHEK1		

4. 3 PPI 网络分析

将 203 个相交基因靶点提交到 STRING 数据库，然后将从该平台获得的数据导入 Cytoscape 3.8.2 进行可视化和拓扑分析(图 2b)，由 139 个节点和 426 条边组成，使用 CytoNCA 插件分析相交基因靶点的拓扑特性，其中值为 BC， CC 和 DC 分别为：22、0.046184739 和 4。 中位数以上有 49 个基因靶点，这些基因对甘麦大枣汤治疗 CN 具有重要意义(图 2c)。其中，AKT1、STAT3、TP53、CTNNB1、CDKN1A、ESR1、VEGFA、MAPK1、MAPK3、CASP8、CCND1、MAPK14、RELA、TNF、EGFR、FOS、JUN、CXCL8、STAT1 均大于 BC、CC、DC 的 286 倍中位数(3560165.0、046954747.11、19)，表明这些基因是 PPI 网络的核心靶点(图 2d)。

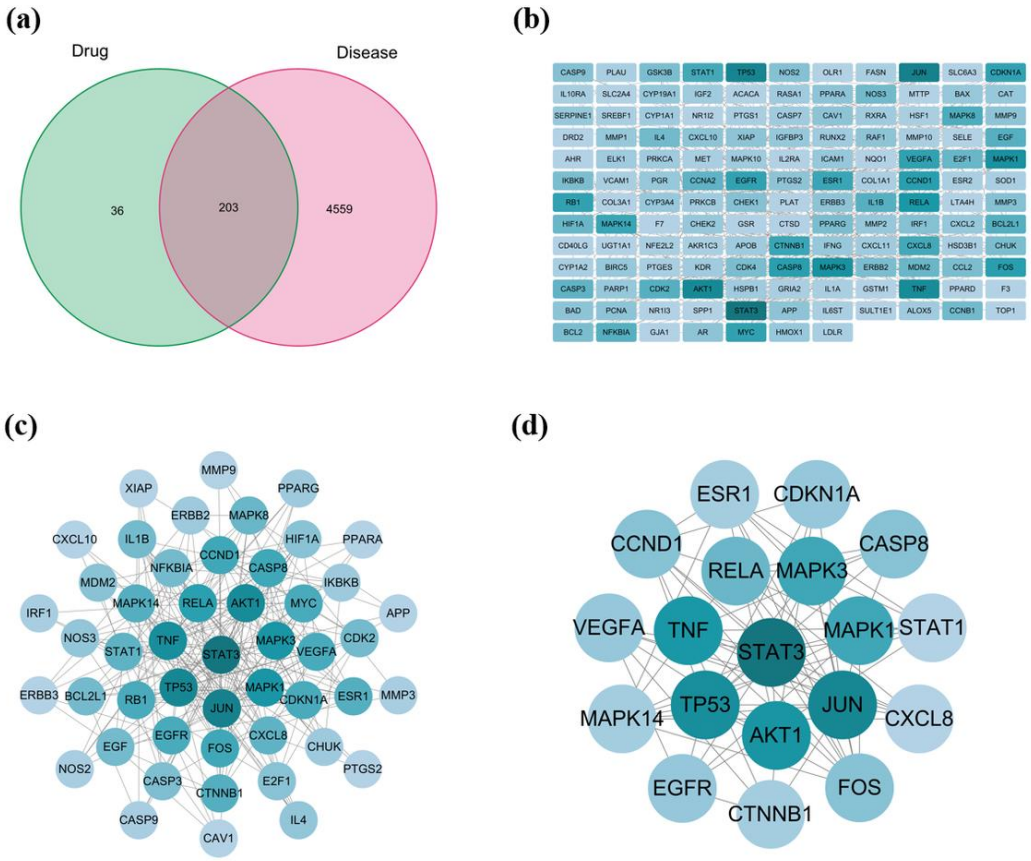


图 2.药物-疾病靶点交叉维恩图和蛋白质-蛋白质相互作用网络

(颜色越深意味着度值越大，即在这个网络中越重要 a 203 个交叉基因靶标;b 来自 STRING 的蛋白质-蛋白质网络;c 一个具有 49 个节点和 230 个边缘的蛋白质-蛋白质簇;d 一个具有 19 个节点和 76 个边缘的蛋白质-蛋白质簇)

4. 4 GO 和 KEGG 通路富集分析

从 DAVID 数据库中检索到的信息根据 p 值进行 TOP20 排名，最后将数据转换为气泡图进行展示。当富集的基因越多，气泡越大，颜色越深，p 值越小。

生物过程主要涉及对药物的反应(GO：0042493)、对脂多糖的反应(GO：0032496)、RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控(GO：0045944)、对乙醇的反应(GO：0045471)和对雌二醇的反应(GO：0032355)(图 3a)，对细胞成分的分析表明，它与细胞外空间(GO：0005615)、胞质溶胶(GO：0005829)、膜筏(GO：0045121)、质膜(GO：0005886)和质膜的组成部分(GO：0005887)密切相关(图 3b)。此外，分子功能方面主要涉及酶结合(GO：0019899)、同质蛋白结合(GO：0042802)、蛋白质异源二聚化活性(GO：0046982)、药物结合(GO：0008144)和蛋白质结合(GO：0005515)(图 3c)。以上数据均表明，甘麦大枣汤可通过调节多种 GO 功能来治疗 CN。

KEGG 通路富集分析共得到 122 条通路信息，采用与 GO 富集分析相同的选择规则，得到 TOP20 通路进行图形可视化，通过图片可以直观地看到 CN 相关靶点的功能主要富集在乙型肝炎(hsa05161)

中，癌症通路 (hsa05200)、胰腺癌 (hsa05212)、膀胱癌 (hsa05219) 和 TNF 信号通路 (hsa04668)。在这些通路中，“癌症通路”被确定为靶标富集最高的重要关键通路，同样，“乙型肝炎”也是一个重要通路，因为它的 p 值最低(图 3d)。

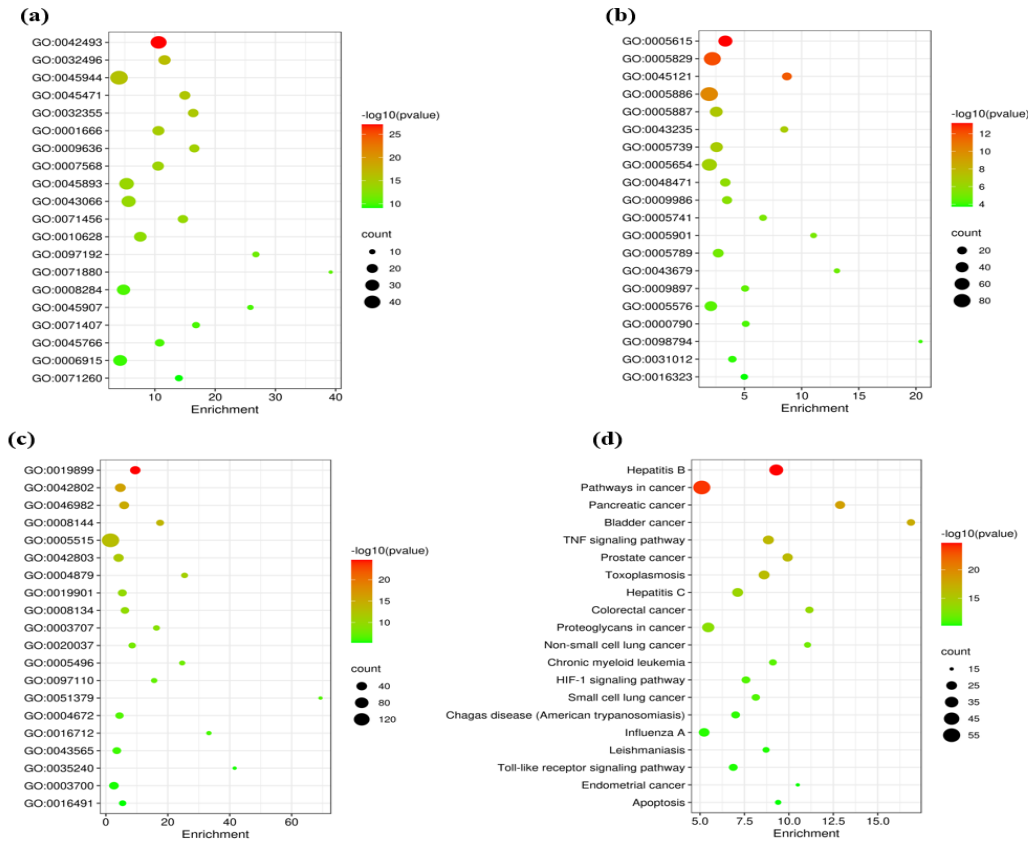


图 3.甘麦大枣汤液 GO 和 KEGG 通路富集分析 CN 的气泡图。

(a GO：生物过程;b GO：细胞成分;c GO：分子功能;d KEGG 通路富集分析)

4. 5 网络建设分析

D-H-C-T 网络图中有 314 个节点和 1825 条边，其中潜在的活性成分 icos-5-烯酸(MOL004985)和 gadelaidic acid(MOL004996)隐藏在网络图中，因为相应的基因靶点与疾病靶点不重叠(图 4)。将通路信息导入到 Cytoscape 3.8.2 中，并与前面的图相结合，得到一个具有 335 个节点和 2300 条边的新网络关系图(图 5)。

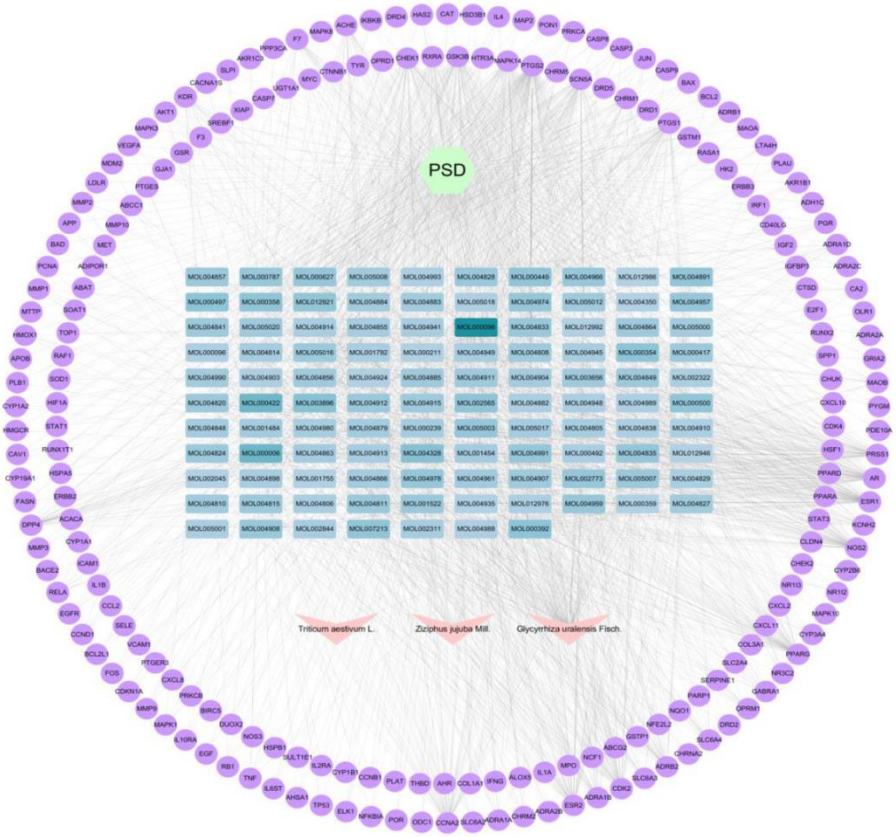


图 4.Gan-Mai-Da-Zao 汤针对 CN 的疾病-草药-化合物-靶向(D-H-C-T)网络

(紫色圆圈代表基因，绿色六边形代表疾病，粉红色的 V 形代表药物，最后，深浅不一的蓝色矩形代表活性成分，颜色越深，网络中的度值越大，表示重要性越大)

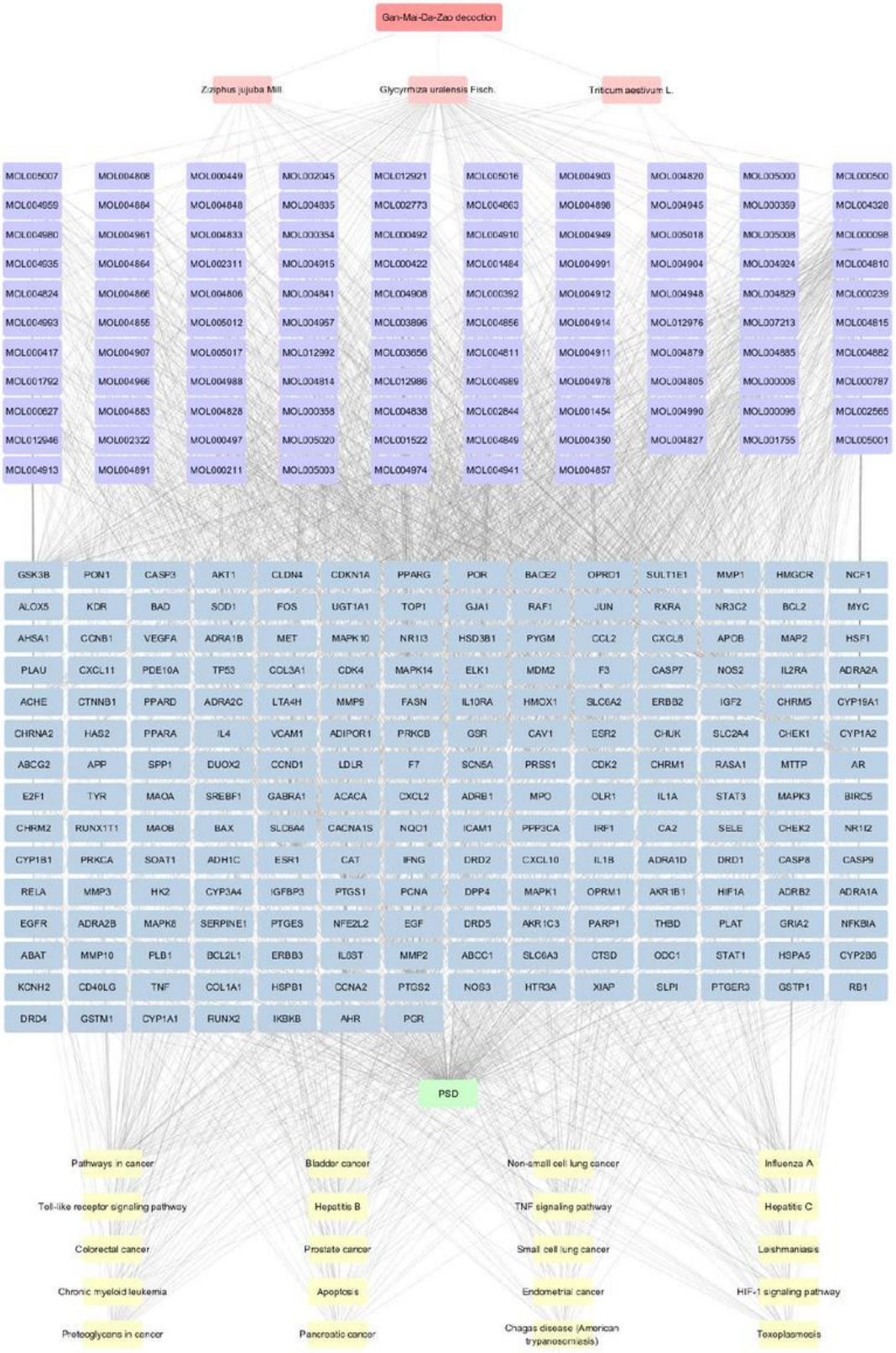


图 5. 通路富集分析的网络图

(不同颜色的矩形从上到下分别代表：方剂、草药、活性成分、靶点、疾病、途径)

4. 6 对接结果

将 PPI 分析中度值较高的节点视为核心靶点，PPI、STAT3(PDB ID：6NJS)、JUN(PDB ID：5T01)、TP53(PDB ID：6WQX)、AKT1(PDB ID：5WBL)和 TNF(PDB ID：2E7A)中度值最高的 10 个核心基因靶点与“D-H-C-T”网络中度数最高的 000098 种活性成分相关： 将槲皮素(MOL000006)、木犀草素(MOL000422)、山奈酚(MOL7)、2-甲氧基-003896-甲基异黄酮(MOL004328)、柚皮素(MOL000354)、异鼠李素(MOL000392)、毛萝卜素(MOL000497)、甘草酮 A(MOL000358)、β-谷甾醇(MOL002565)和药用素(MOL2)分子对接，并计算其结合能(图 6)。同时，我们以图形方式展示了最核心基因 STAT7 和 JUN 与大多数核心成分槲皮素、木犀草素、山奈酚和 2-甲氧基-7-甲基异黄酮对接的具体细节。配体和受体的结合能越低，结合越稳定。对接分数值小于 －2.5kcal·mol－1 表示一定的结合活性，小于－5.0 kcal·mol－1 表示良好的结合活性，小于 －7.0 kcal·mol－1 表明结合活性很强。结果表明，共筛选出 50 组核心成分，与靶蛋白具有较好的结合活性。

表 2 10 种主要化合物与 10 个潜在靶点的结合能

NO.	Compound	Binding Energy / kcal・mol－1				
		STAT3	JUN	TP53	AKT1	TNF
1	naringenin	-7.7	-8.5	-8.5	-8.4	-8.6
2	luteolin	-7.8	-8.6	-8.2	-8.7	-8.9
3	quercetin	-7.5	-8.4	-8.3	-8.9	-6.8
4	licochalcone a	-6.3	-7.0	-8.1	-7.0	-6.0
5	Medicarpin	-7.3	-8.0	-8.1	-7.9	-8.4
6	7-Methoxy-2-methyl isoflavone	-7.6	-8.6	-9.0	-8.4	-6.7
7	beta-sitosterol	-7.2	-6.6	-7.0	-7.3	-6.2
8	formononetin	-7.4	-7.8	-8.6	-8.3	-8.4
9	isorhamnetin	-7.3	-7.8	-7.7	-8.7	-9.0
10	kaempferol	-7.3	-7.8	-7.9	-8.4	-8.9

网络药理学是一种通过搜索药物-疾病共享基因和寻找基因富集途径来预测疾病药物治疗可能性的方法，然后通过现有的实验证据进行证实。分子对接可以预测活性成分与靶蛋白的结合力，进一步证实了药物的治疗效果。这些技术的使用在很大程度上解决了由于中医的多成分和多靶点性质

而给研究带来的巨大挑战。因此，我们利用网络药理学和分子对接来揭示甘麦大枣汤对 CN 的可能作用机制。

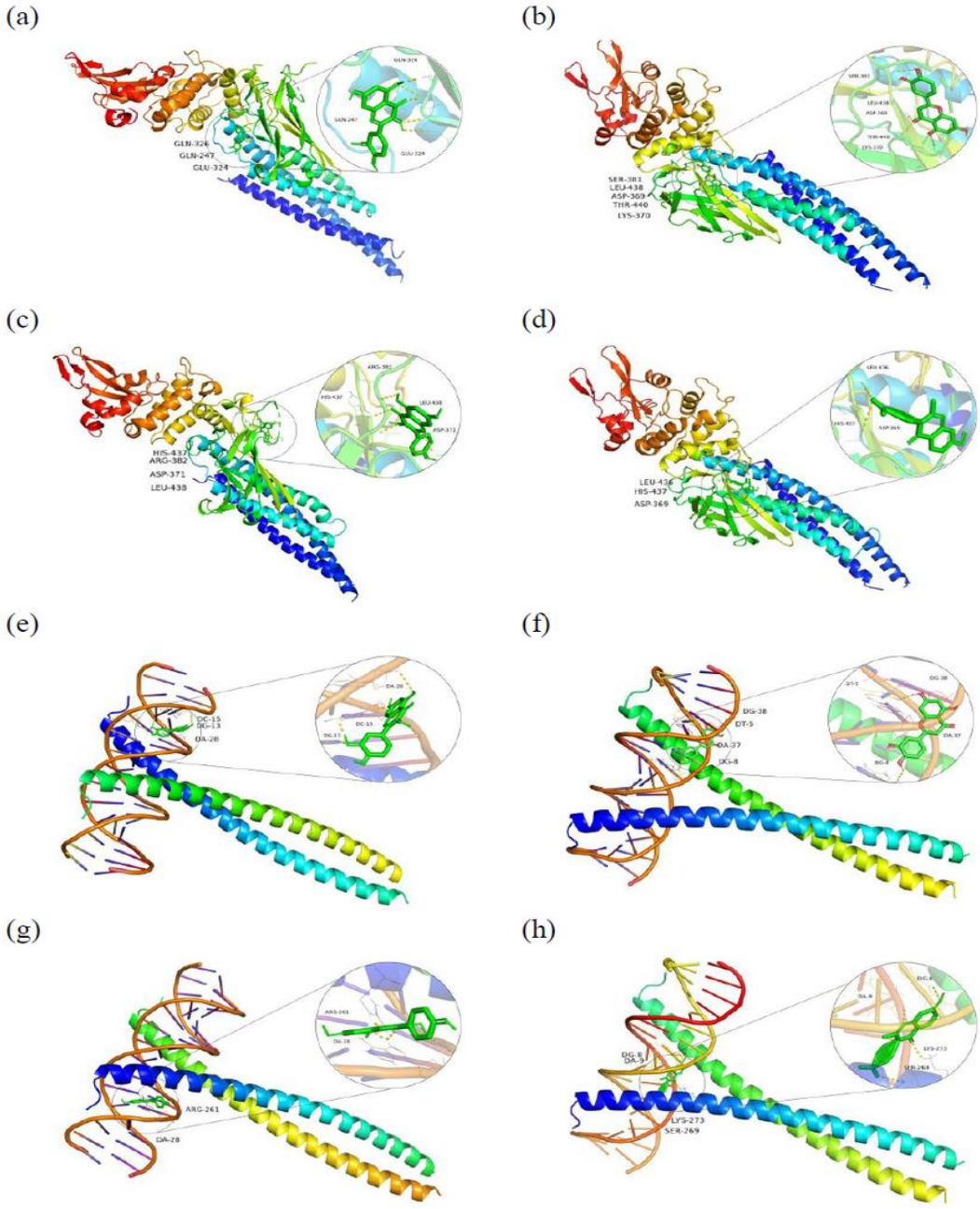


图 6. 分子对接结果

(对接复合体由两个目标和四个组件组成，彩色的不规则线代表蛋白质，绿色的棒状结构代表化合物，每张图像都显示了对接部分的细节。(a) STAT3−槲皮素、(b) STAT3−木犀草素、(c) STAT3−山奈酚、(d) STAT3−7−甲氧基−2−甲基异黄酮、(e) JUN−槲皮素、(f) JUN−木犀草素、(g) JUN−山奈酚、(h) JUN−7−甲氧基−2−甲基异黄酮)

5 讨论

本研究在“D-H-C-T”网络中筛选出核心活性成分，包括槲皮素、木犀草素、山奈酚、柚皮素、异鼠李素等。近年来，研究发现黄酮类化合物对中枢系统有显著作用，具有神经保护、抗抑郁和抗焦虑作用[10, 11]。在我们的研究中，槲皮素来源于甘草(Glycyrrhiza uralensis Fisch)和大枣(Ziziphus jujuba Mill)。一项相关的动物研究证实，槲皮素可以逆转小鼠应激引起的抑郁和焦虑[12]。此外，有证据表明，槲皮素通过抗氧化、抗炎、降低细胞毒性和增加 5-羟色胺水平发挥抗抑郁作用[13]。木犀草素通过抑制内质网、抑制和下调质膜单胺转运蛋白(PMAT，Slc29a4)显示出抗抑郁作用[14]。木犀草素可能通过抑制老年小鼠的小胶质细胞活化和神经炎症来改善认知能力[15]。山奈酚、柚皮素和异鼠李素均来源于甘草。在慢性应激抑郁模型中，山奈酚促进了老年大鼠海马组织中脑源性神经营养因子(BDNF)和神经生长因子(NGF)蛋白的表达，从而促进了神经保护并改善了抑郁样行为[16]。柚皮素是一种类黄酮化合物，具有很强的抗氧化和抗炎作用。柚皮苷可能通过增强胆碱能传递、抗氧化防御系统、抑制脂质过氧化和亚硝化过程来产生功能性行为效应[17]。异鼠李素的应用增强了神经生长因子(NGF)诱导的神经突生长。同时，在培养物中 NGF 和异鼠李素的共同处理中，神经丝的表达显着增加。这表明异鼠李素可能在一定程度上用于治疗神经退行性疾病，包括阿尔茨海默病和抑郁症[18]。这些重要的活性成分都来源于甘麦大枣汤，多种活性成分共同作用，在治疗 CN 中发挥其作用。

此外，在 PPI 网络中共筛选出 19 个甘麦大枣汤治疗 CN 的核心靶点，包括 AKT1、STAT3、TP53、CTNNB1、CDKN1A、ESR1、VEGFA、MAPK1、MAPK3、CASP8、CCND1、MAPK14、RELA、TNF、EGFR、FOS、JUN、CXCL8、STAT1。其中，EGFR 在多种恶性肿瘤中高表达，官能症在肿瘤患者中很常见，患病率是普通人群的 41 倍[19]。同时，还发现 EGFR 突变型非小细胞肺癌通过介导炎症因子产生焦虑抑郁[20]。据报道，雌激素调节神经递质的转化，从而产生抗抑郁作用[21]。雌激素的生物学功能主要由其主要受体雌激素受体 α (ESR2)和雌激素受体 β (ESR45)的细胞内激活介导[22]。因此，ESR 的遗传变异在女性抑郁易感性中起着重要作用。STAT2 在海马神经元和神经胶质细胞中均有表达，与神经退行性疾病密切相关[23]。CN 的药物治疗和抑郁状态的改善可能与抑制 JAK3/STAT47 信号通路相关基因和蛋白表达促进海马神经重塑有关[24]。

在 KEGG 富集分析筛选出的 20 条通路中，部分通路与 CN 密切相关，包括 TNF 和 Toll 样受体信号通路, 表明免疫炎症反应是 CN 的重要致病机制之一。在轻至中度抑郁患者中，IL-48、TNF-α 等各种炎症生物标志物升高，高敏 C 反应蛋白(CRP)浓度升高[25]。研究表明，针灸干预下大鼠抑郁的改善可能与大鼠海马、额叶和垂体中差异表达基因显著下调的 Toll 样受体通路和 TNF 信号通路密切相关[26]。此外，某些通路涉及神经元凋亡和神经生长障碍等病理机制，这些通路在 CN 的发展中也起着重要作用。目前，抗抑郁药的疗效与 Ras 信号通路有关，Ras 信号通路可能通过间接影响神经营养因子或直接影响神经可塑性而参与抑郁症相关疾病的发生和发展[27]。抗抑郁药不仅上调受体细胞中的 cAMP 水平，还激活蛋白激酶 A(PKA)磷酸化 PKA，然后激活 cAMP 反应元件结合蛋白(CREB)信号通路，改变功能蛋白活性和基因表达模式以形成新的突触，从而发挥抗抑郁作用[28]。

综上所述，网络药理分析表明，甘麦大枣汤治疗 CN 的可能靶点多达 203 个。几种通路可能与

CN 的治疗密切相关，包括 TNF 和 Toll 样受体信号通路，从 PPI 网络图谱中筛选出的 19 个核心基因靶点也富集在这些重要通路中。因此，本研究结果为中医药治疗心脏神经官能症的后续研究提供了证据，为甘麦大枣汤及其方剂在 CN 治疗中的临床应用提供了依据。

参考文献

[1] 刘晓彤&唐可清(2022). 心脏神经官能症的中医研究进展. *现代中西医结合杂志*(04), 576-580.

[2] 孙建军, 赵莹&李蜜言(2022). 甘麦大枣汤联合氟哌噻吨美利曲辛片治疗心脏神经官能症疗效分析. *临床研究*(01), 100-103.

[3] 解静, 高杉, 李琳, 徐一兰, 高树明&于春泉(2019). 网络药理学在中药领域中的研究进展与应用策略. *中草药*(10), 2257-2265.

[4] 崔静(2022). 基于代谢组学和网络药理学研究丹玉通脉颗粒心肌保护的作用及机制硕士学位论文, *郑州大学*).
https://link.cnki.net/doi/10.27466/d.cnki.gzzdu.2022.001283doi:10.27466/d.cnki.gzzdu.2022.001283

[5] 李秀云, 章新友, 吴地尧, 潘树茂, 丁亮&刘梦玲(2021). 中药复方网络药理学研究的文献分析. *中国药房*(02), 182-189.

[6] 方春燕, 叶玉龙, 叶乃菁, 申毅锋, 俞旭君&常德贵(2022). 基于网络药理学与分子对接技术研究淫羊藿治疗少弱精症的作用机制. *中国实验方剂学杂志*(19), 194-203.
doi:10.13422/j.cnki.syfjx.20220712

[7] 冀俊忠, 刘志军, 刘红欣&刘椿年(2014). 蛋白质相互作用网络功能模块检测的研究综述. *自动化学报*(04), 577-593.

[8] 王哲(2019). 基于分子对接的虚拟筛选方法的评测、优化和应用博士学位论文, *浙江大学*). https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=WVDzDAe5jxaT49dGnDu3Tdc9s6fl7j9KE_wgUzWAZbb3PndRJ7fBHUNOCnMYhxtaF07JeqaxZSFUDYSkoWMDul7hf9kZPE8HmmowRwlyJa13KypLPg3mORX2v-pdrhHGlLb71WNyR3uwEQJe7FcC2w==&uniplatform=NZKPT&language=CHS

[9] 张欢, 丁纪茹&张效科(2022). 基于网络药理学和分子对接探索桑白皮治疗糖尿病周围神经病变的潜在机制. *天然产物研究与开发*(01), 121-132. doi:10.16333/j.1001-6880.2022.1.016

[10] 杨雪静, 许二平&尚立芝(2021). 甘麦大枣汤及其合方治疗抑郁症研究新进展. *中国实验方剂学杂志*(24), 55-60. doi:10.13422/j.cnki.syfjx.20210342

[11] Marie-Aleth Lacaille-Dubois,Clément Delaude & Anne-ClaireMitaine-Offer.(2020).A review on the phytopharmacological studies of the genus Polygala. *Journal of Ethnopharmacology*, 112417.

[12] 王叶情, 王宇红, 邹蔓姝&赵洪庆(2022). 槲皮素及其糖苷衍生物抗抑郁作用及其机制的研究进展. *中草药*(05), 1548-1557.

[13] 单楠(2022). 逍遥散及单体槲皮素减轻髓鞘损伤改善 VaD 模型小鼠抑郁焦虑表型的作用机制

研究博士学位论文, *湖北中医药大学*). https://link.cnki.net/doi/10.27134/d.cnki.ghbzc.2022.000029doi:10.27134/d.cnki.ghbzc.2022.000029

[14] 祝淑洁(2019). 盾膜单胺转运体(PMAT)介导的木犀草素抗抑郁作用研究硕士学位论文, *浙江大学*). https://link.cnki.net/doi/10.27461/d.cnki.gzjdx.2019.002568doi:10.27461/d.cnki.gzjdx.2019.002568

[15] 索宗武, 魏凯欣, 徐依, 唐思琪, 程齐来, 黄浩&李小军(2023). 天然产物通过调控神经炎症改善阿尔茨海默病的研究进展. *中草药*(07), 2284-2300.

[16] 王瑾, 周小江, 胡园, 陈超, 段冬梅, 刘屏&董宪喆(2020). 开心散药效物质基础和药理作用机制的研究进展. *中草药*(18), 4780-4788.

[17] 曹小敏&潘思轶(2022). 柑橘属药食同源植物次生代谢物及生物活性研究进展. *食品科学*(23), 305-315.

[18] 汪亚楠, 李思齐, 岳一强, 宋爱华&韩飞(2019). 基于网络药理学的苓桂术甘汤治疗阿尔茨海默病的潜在作用机制研究. *中草药*(23), 5812-5822.

[19] 钱慧琴, 彭媛, 黄秀秀, 于舒雁, 刘冰冰, 王宁&赵永恒(2021). 基于网络药理学探讨预知子抗抑郁的作用机制. *食品工业科技*(14), 8-15. doi:10.13386/j.issn1002-0306.2020110295

[20] 刘晓丽, 王如峰&胡秀华(2015). MicroRNAs 在呼吸系统疾病预防和治疗中的研究进展. *中国药理学通报*(07), 895-899.

[21] 许秋祺, 高明周, 任律凝, 郭英慧, 乔明琦&高冬梅(2022). 经前期综合征/经前烦躁障碍症中西医治疗研究进展. *世界科学技术-中医药现代化*(11), 4465-4472.

[22] 徐甜, 马重阳, 邓楠, 樊姝宁, 李振汉, 程发峰&王庆国(2019). 基于网络药理学探讨人参茯苓药对治疗老年性痴呆的作用机制. *中医杂志*(22), 1957-1963. doi:10.13288/j.11-2166/r.2019.22.015

[23] 曲莉丽&仓春蕾(2022). 溶酶体与神经退行性疾病. *生物学杂志*(01), 1-10.

[24] 张克英, 唐君, 方相春, 张春奎, 史娟&李金莲. (2014). JAK-STAT 信号转导通路在神经系统疾病中作用的研究进展. *神经解剖学杂志*(02), 237-240.

[25] 康琼丹, 吴丽滨&刘洁(2018). 抑郁情绪对肝硬化患者血清 hs-CRP、IL-1β 和 IL-6 的影响. *胃肠病学和肝病学杂志*(07), 796-799.

[26] 张勇, 刘美君, 李锐锋, 蔡君洁, 何媛, 常文&梁静涛(2023). 中医药干预 TLR4/NLRP3 信号通路治疗抑郁症的研究概况. *中医杂志*(11), 1179-1184. doi:10.13288/j.11-2166/r.2023.11.018

[27] 杨荣军, 史钰芳&王庆海(2022). 慢性心力衰竭与抑郁症共同发病机制及药物治疗的研究进展. *中国全科医学*(05), 625-630.

[28] 韩亚琼, 李涛, 谷争&陈永新(2021). 红景天苷对抑郁模型大鼠炎症反应和神经细胞凋亡的抑制作用及其机制. *医药导报*(05), 598-605.