基于数据挖掘探讨橙皮苷治疗抑郁症的机制及初步实验验证*

吴永叶，杜志欣，杨丽萍，侯俊林，余晨阳，王昱龙，王钰洁，刘玉娟

河南中医药大学中医学院（仲景学院），河南 郑州 450046

摘要：目的：基于生物信息学方法探索橙皮苷治疗抑郁症的作用机制，并通过动物实验进行初步验证。方法：通过 DisGeNET、Drugbank、GeneCards 数据库及 GSE76826 数据集筛选抑郁症的靶点。借助 TCMIP、TCMSP、BATMAN－TCM 及 Swiss Target Prediction 数据库检索橙皮苷的靶点。将抑郁症与橙皮苷的靶点取交集，并绘制韦恩图。利用 STRING 数据库绘制蛋白质－蛋白质相互作用（protein－protein interaction，PPI）网络，并筛选关键靶点。采用 R 语言对关键靶点进行京都基因与基因组百科全书（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes，KEGG）通路分析，并筛选关键通路。通过 AutoDock 1.5.6 软件对橙皮苷与关键靶点进行分子对接分析。采用 R 语言对关键靶点进行 ROC 分析，并获取曲线下面积（area under concentration－time curve，AUC）。将 24 只 SD 大鼠随机分为正常组、模型组及橙皮苷组（20 mg·kg^{-1}），每组 8 只。采用慢性束缚法建立抑郁症模型，持续 21 d。采用旷场实验、糖水偏好实验及高架十字迷宫实验评价大鼠的抑郁样行为。采用超高效液相色谱（ultra performance liquid chromatography，UPLC）法检测大鼠前额叶皮质中去甲肾上腺素（norepinephrine，NE）、肾上腺素（epinephrine，EP）、左旋多巴（levodopa，L－DOPA）、多巴胺（dopamine，DA）、5－羟色胺（5－hydroxytryptamine，5－HT）、高香草酸（homovanillic acid，HVA）含量。结果：抑郁症靶点 3 850 个，橙皮苷靶点 149 个，两者的交集靶点 83 个。12 个关键靶点涉及的 KEGG 通路包括 PI3K/AKT 信号通路、MAPK 信号通路及 TNF 信号通路等。其中，PI3K/AKT 信号通路可能是橙皮苷治疗抑郁症的关键通路。5 个关键靶点与橙皮苷的分子对接结合能均小于－7.0 kcal·mol^{-1}。ROC 分析显示，TP53 与 VEGFA 的诊断价值较高（AUC＞0.900）。模型组大鼠的中央区停留时间、穿格次数、直立次数、运动总距离较正常组减少（$P<0.01$），经橙皮苷治疗后增加（$P<0.05$）。模型组大鼠的糖水偏好率、开臂进入次数百分比、开臂进入时间百分比较正常组降低，经橙皮苷治疗后升高（$P<0.05$）。模型组大鼠前额叶皮质中 NE、EP、L－DOPA、DA、5－HT、HVA 含量较正常组减少，经橙皮苷组治疗后增加（$P<0.01$）。结论：橙皮苷可能通过调控 PI3K/AKT 信号通路，提高前额叶皮质单胺类神经递质含量，从而发挥抗抑郁作用。

关键词：橙皮苷；抑郁症；神经递质；PI3K/AKT 信号通路；TP53；VEGFA
DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.05.176
中图分类号：R285.5　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674－8999（2025）05－1091－10

Mechanism and Preliminary Experimental Validation of Hesperidin in Treatment of Depression Based on Data Mining

WU Yongye，DU Zhixin，YANG Liping，HOU Junlin，YU Chenyang，WANG Yulong，WANG Yujie，LIU Yujuan

Traditional Chinese Medicine School（Zhongjing School），Henan University of Chinese Medicine，Zhengzhou Henan China 450046

Abstract：Objective：To explore the mechanism of hesperidin in the treatment of depression based on bioinformatics methods，and to conduct preliminary verification through animal experiments. Methods：DisGeNET，Drugbank，GeneCards databases and GSE76826 datasets were used to screen the targets of depression. Hesperidin targets were retrieved using TCMIP，TCMSP，BATMAN－TCM and Swiss Target Prediction databases. The targets of depression and hesperidin were intersected，and a Wayne diagram was plotted. The STRING database was used to map the protein－protein interaction（PPI）network and screen key targets. The Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes（KEGG）pathway analysis of key targets was performed using R language，and the key pathways were screened. Molecular docking analysis of hesperidin to key targets was performed by Auto Dock 1.5.6 software. ROC analysis of key targets was performed in

* **基金项目：**国家自然科学基金项目（81973596）；河南省大学生创新创业训练计划项目（S202210471038）

R language, and the area under concentration – time curve (AUC) was obtained. Twenty – four SD rats were randomly divided into blank group, model group and hesperidin group (20 mg · kg^{-1}), with 8 rats in each group. The chronic restraint method was used to establish a depression model for 21 days. The open field experiment, sugar water preference test and elevated cross maze test were used to evaluate the depressive behavior of rats. Ultra performance liquid chromatography (UPLC) was used to detect norepinephrine (NE), epinephrine (EP), levodopa (L – DOPA), dopamine (DA), 5 – Serotonin (5 – hydroxytryptamine) (5 – HT) and homovanillic acid (HVA) content. Results: There were 3850 targets for depression, 149 targets for hesperidin, and 83 targets at the intersection of the two. The KEGG pathways involved in the 12 key targets include PI3K/AKT signaling pathway, MAPK signaling pathway and TNF signaling pathway. Among them, the PI3K/AKT signaling pathway may be a key pathway for hesperidin in the treatment of depression. The molecular docking binding energy of the five key targets with hesperidin was less than –7.0 kcal · mol^{-1}. ROC analysis showed that TP53 and VEGFA had a higher diagnostic value (AUC > 0.900). Compared with the normal group, the central dwell time, the number of penetrations, the number of erections, and the total exercise distance of the model group decreased ($P < 0.01$) and increased after hesperidin treatment ($P < 0.05$). The sugar water preference rate, the percentage of open – arm entry times, and the percentage of open – arm entry time in the model group were lower than those in the normal group and increased after hesperidin treatment ($P < 0.05$). The contents of NE, EP, L – DOPAC, DA, 5 – HT and HVA in the prefrontal cortex of the model group decreased compared with the normal group and increased after treatment with hesperidin group ($P < 0.01$). Conclusion: Hesperidin may exert antidepressant effect by regulating the PI3K/AKT signaling pathway and increasing the content of monoamine neurotransmitters in the prefrontal cortex.

Key words: hesperidin; depression; neurotransmitters; PI3K/AKT signaling pathway; TP53; VEGFA

全球疾病负担(Global Burden of Disease, GBD)研究发现,我国抑郁症发病率呈持续上升趋势,对民众的身心健康产生深远影响[1]。目前,抑郁症的临床治疗主要依赖于化学药物,但这些药物靶点单一,疗效有限且副作用明显[2]。因此,寻找安全、有效的抗抑郁药物,已成为该领域研究的重点之一。

近年来,中医药治疗抑郁症的疗效凸显,特别是传统中药复方在抑郁症中的治疗作用受到广泛关注。作为治疗抑郁症经典名方的常用中药之一,陈皮的使用频次居于前十位,具有理气化痰、健脾益气的功效[3]。橙皮苷是一种黄酮类化合物[4],是中药陈皮的主要成分[5],具有抗炎、抗氧化、抗菌、抗癌、抗肝纤维化等药理活性[6-8]。有研究发现,橙皮苷具有良好的抗抑郁效果[9],可通过调控 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD – like receptor domain – containing protein 3, NLRP3)信号通路,抑制抑郁大鼠脑内小胶质细胞活化[10],降低炎症细胞因子水平[11]。

橙皮苷具有多靶点的作用特点,其抗抑郁的机制复杂,仍需进行深入研究。因此,本研究首先采用网络药理学与生物信息学方法筛选橙皮苷抗抑郁的潜在靶点及关键通路。然后,通过行为学实验评价橙皮苷抗抑郁的效果,并采用超高效液相色谱(ultra performance liquid chromatography, UPLC)法检测大鼠前额叶皮质中单胺类神经递质含量以探讨相关作用机制。

1　材料

1.1　动物　SPF 级 10 周龄 SD 大鼠 24 只,体质量(190 ± 10) g,购自郑州惠济区华兴实验动物有限公司,合格证号:SYXK(豫)2020 – 0004。动物饲养于温度(23 ± 2)℃,湿度 45% ~ 55%,12 h/12 h 光暗交替的环境中,自由进食和饮水。本研究经河南中医药大学实验动物伦理委员会审核批准,批准号:DWLL202108003。

1.2　药物与试剂　橙皮苷(南京广润生物制品有限公司,批号:520 – 26 – 3);无水磷酸二氢钠、1 – 辛烷磺酸钠(上海阿拉丁生化科技股份有限公司,货号:C2027088、20190103024);EDTA – 2Na(北京索莱宝科技有限公司,货号:108J063);氯化钾(美国 AMRESCO 公司,货号:1206B06);柠檬酸钠(Sigma 公司,货号:BCCD2938);磷酸(天津市科密欧化学试剂有限公司,货号:20190107);甲醇(天津市四友精细化学药品有限公司,货号:632352 – 64487);pH 校准液(METTLER TOLEDO 公司,货号:9027 – 2007);戊巴比妥钠(国药集团化学试剂有限公司,货号:20191023)。

1.3　仪器　超高效液相色谱仪(美国 ThermoFisher Scientific 公司,型号:Vanquish Flex);万分之一电子天平(瑞士梅特勒 – 托利多公司,型号:PL – 203);台式高速冷冻离心机(大龙兴创实验仪器股份公司,型号:D1524R);冷冻研磨仪(上海净信实业发展有限公司,型号:JXFSTPRP – CL – 48);超低温保存箱(青岛海尔生物医疗股份有限公司,型号:DW – 86L578S);旷场装置、高架十字迷宫装置(江苏赛昂

斯生物科技有限公司，型号：SA215.1、SA211）。

2　方法

2.1　橙皮苷治疗抑郁症的数据挖掘研究

2.1.1　橙皮苷治疗抑郁症的作用靶点筛选　通过 DisGeNET、Drugbank、GeneCards 数据库筛选抑郁症的靶点。基于 GEO 数据库（http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo）检索抑郁症的基因表达谱，获得编号为 GSE76826 的数据集。该数据集包含来自 12 例正常人、10 例抑郁症患者血液样本的完整转录组表达数据。使用 R 语言“limma conductor”包对基因芯片数据进行分析，“ggplot2”包绘制火山图。差异表达基因的筛选标准为：$|\log_2 FC| > 1$ 且 $P < 0.05$[12]，并使用“Complex Heatmap”包绘制热图。最后，将两种方法筛选得到的基因合并去重，获取抑郁症的疾病靶点。

通过 TCMIP、TCMSP、BATMAN－TCM 及 Swiss Target Prediction 数据库检索橙皮苷的作用靶点，并进行合并去重处理。将抑郁症疾病基因与橙皮苷靶点取交集，并使用 R 语言“VennDiagram”包绘制韦恩图，得到橙皮苷治疗抑郁症的作用靶点。

2.1.2　橙皮苷治疗抑郁症的关键靶点筛选及富集通路分析　通过 R 语言的“clusterProfiler”包对橙皮苷与抑郁症的交集靶点进行基因本体（Gene Ontology，GO）与京都基因与基因组百科全书（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes，KEGG）富集分析，以 $P < 0.05$、$Q < 0.2$ 为条件进行筛选，并采用“ggplot2”包绘制气泡图。

将交集靶点导入 STRING 数据库（https://string－db.org/），获得蛋白质－蛋白质相互作用（protein－protein interaction，PPI）网络，并利用 Cytoscape 3.8 软件进行可视化分析。通过 Network Analyzer 和 CytoHubba 插件共同筛选关键靶点，采用 R 语言“clusterProfiler”包对关键靶点进行 KEGG 通路分析，并筛选关键通路。

2.1.3　分子对接验证　将关键靶点与橙皮苷进行分子对接验证。对橙皮苷（配体）与关键靶点（受体）进行去水、去磷酸根处理后，利用 AutoDock 1.5.6 软件进行分子对接与可视化分析[13]。

2.1.4　受试者工作特征曲线（receiver operating characteristic curve，ROC）分析　选取关键靶点进行 ROC 分析[14]，采用 R 语言“pROC”包进行数据分析，“ggplot2”包进行可视化分析。根据血药浓度－时间曲线下面积（area under concentration－time curve，AUC）评价关键靶点的诊断价值。

2.2　动物实验研究

2.2.1　分组及造模　将 24 只 SD 大鼠随机分为正常组、模型组及橙皮苷组，每组 8 只。正常组大鼠自由饮食，模型组和橙皮苷组大鼠采用慢性束缚法造模[15]。造模首日开始给药，橙皮苷组大鼠每日给予橙皮苷（20 mg·kg^{-1}）灌胃，正常组和模型组大鼠每日给予等剂量生理盐水灌胃，持续 21 d。

2.2.2　旷场实验　运用旷场实验评价各组大鼠的焦虑、抑郁状况。实验操作时需保持环境安静，将大鼠放置于旷场中心自由活动 5 min，观察大鼠的中央区停留时间、穿格次数、直立次数、运动总距离[16]，每只大鼠测试完毕后均用 75% 乙醇清洁旷场箱，消除气味。

2.2.3　糖水偏好实验　运用糖水偏好实验评价各组大鼠的快感缺失状况。造模结束后将每只大鼠单笼饲养，禁食禁水 24 h 后，每只大鼠给予 2% 蔗糖溶液与纯水各 1 瓶，6 h 后交换 2 个瓶子的位置，之后继续测试 6 h，最后记录糖水和纯水的消耗量，并计算糖水偏好率[17]。

糖水偏好率（%）＝蔗糖溶液消耗体积/（蔗糖溶液消耗体积＋纯水消耗体积）×100%

2.2.4　高架十字迷宫实验　运用高架十字迷宫实验评价各组大鼠的焦虑、抑郁状况。将大鼠置于迷宫中央，自由探索 5 min，记录大鼠进入开臂的时间和次数，并计算开臂进入时间百分比和开臂进入次数百分比[18]。

2.2.5　UPLC 法检测大鼠前额叶皮质中单胺类神经递质含量　采用 2% 戊巴比妥钠溶液（50 mg·kg^{-1}）麻醉大鼠后，在低温条件下剥离大鼠脑前额叶皮质。精密称取前额叶皮质，加入 4 ℃预冷的 0.2 mol·L^{-1} 高氯酸（10 mL·g^{-1}），4 ℃匀浆，匀浆液 4 ℃离心 2 次（14 000 r·min^{-1}，每次 15 min），取上清液，用 0.22 μm 滤膜过滤样品即可。

超高效液相的色谱柱为 Thermo C18（2.1 mm×100.0 mm，3 μm），流动相 A 为磷酸盐缓冲液（包括磷酸二氢钠 100 mmol·L^{-1}，柠檬酸钠 50 mmol·L^{-1}，EDTA－2Na 50 μmol·L^{-1}，辛烷磺酸钠 1.3 mmol·L^{-1}，氯化钾 2 mmol·L^{-1}，pH 2.62），流动相 B 为甲醇，A∶B＝92∶8，设定流速 0.3 mL·min^{-1}，柱温 43 ℃，工作电压 505 mV，进样温度 4 ℃，进样量 20 μL。根据以上程序检测大鼠前额叶皮质中去甲肾上腺素（norepinephrine，NE）、肾上腺素（epinephrine，EP）、左旋多巴（levodopa，L－DOPA）、多巴胺

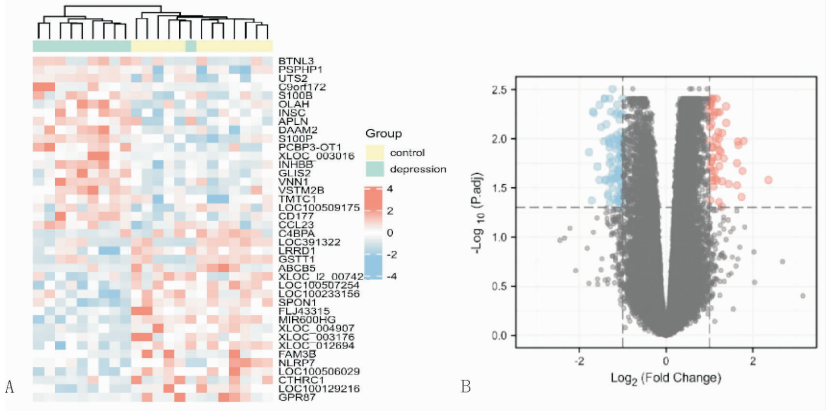
(dopamine,DA)、5 - 羟色胺(5 - hydroxytryptamine,5 - HT)、高香草酸(homovanillic acid,HVA)含量。

2.2.6　统计学方法　采用 SPSS 17 软件分析数据,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。若数据符合正态分布且方差齐采用单因素方差分析,组间比较采用 *LSD* 检验,方差不齐采用 *Dunnett's T3* 检验;若数据不符合正态分布,采用非参数秩和检验。$P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3　结果

3.1　数据挖掘结果

3.1.1　抑郁症作用靶点　从 GSE76826 基因集中获取 324 个差异表达基因,见图 1。通过 DisGeNET、Drugbank、GeneCards 数据库查找抑郁症的靶点,并与上述 324 个差异表达基因合并去重后,共计获得 3 850 个抑郁症靶点。



注:A:差异表达基因热图;B:差异表达基因火山图。

图 1　GSE76826 基因集的差异表达基因热图与火山图

3.1.2　橙皮苷治疗抑郁症的作用靶点　通过 TCMIP、TCMSP、BATMAN - TCM 及 Swiss Target Prediction 数据库检索橙皮苷的作用靶点,合并去重后得到 149 个靶点。将橙皮苷与抑郁症的靶点取交集,得到橙皮苷治疗抑郁症的作用靶点 83 个,见图 2。

3.1.3　GO 和 KEGG 富集分析　GO 分析中主要涉及的生物过程包括谷氨酸能突触、神经元死亡、氧化应激及 G 蛋白偶联受体结合等。

KEGG 分析得到 71 条信号通路,主要包括 PI3K/AKT 信号通路、TNF 信号通路及细胞凋亡等,见图 3。根据 Count 值排序,前 20 位的 KEGG 通路与作用靶点,通过 Cytoscape 3.8 软件构建“靶点 - KEGG 信号通路网络”,见图 4。结果显示,PI3K/AKT 信号通路可能是橙皮苷治疗抑郁症的重要通路。

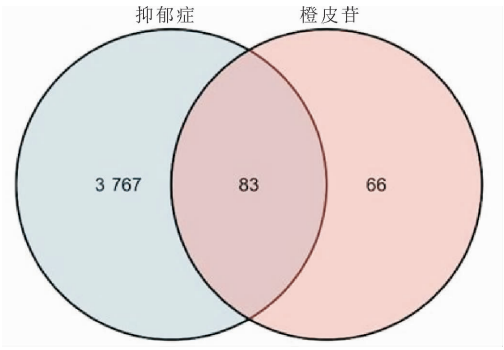
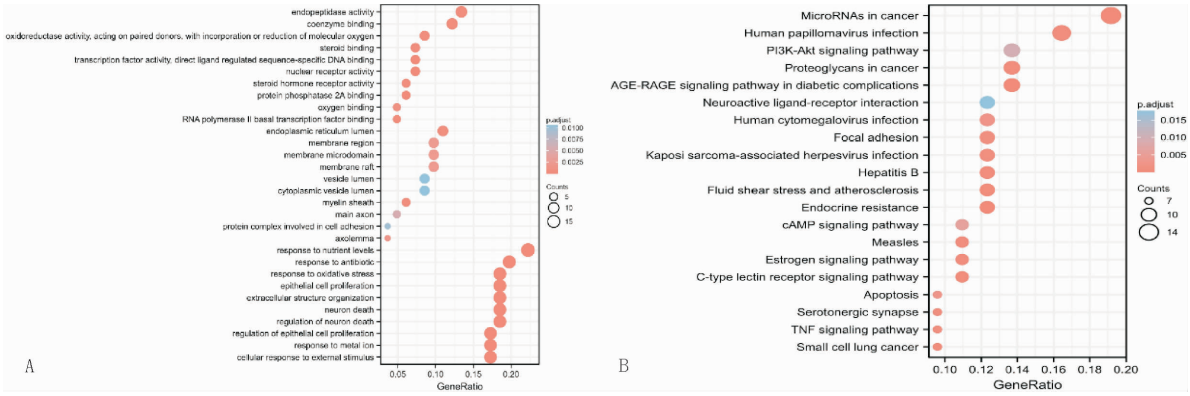


图 2　橙皮苷与抑郁症交集靶点韦恩图



注:A:GO 分析 - 生物过程;B:KEGG 分析。

图 3　GO 和 KEGG 富集分析气泡图

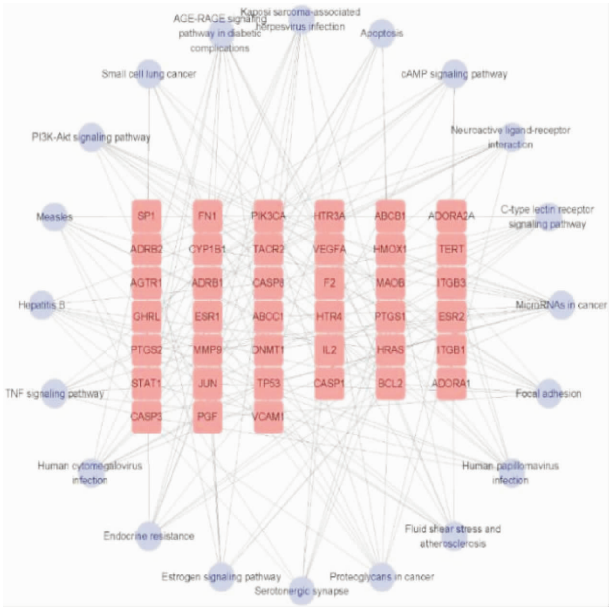
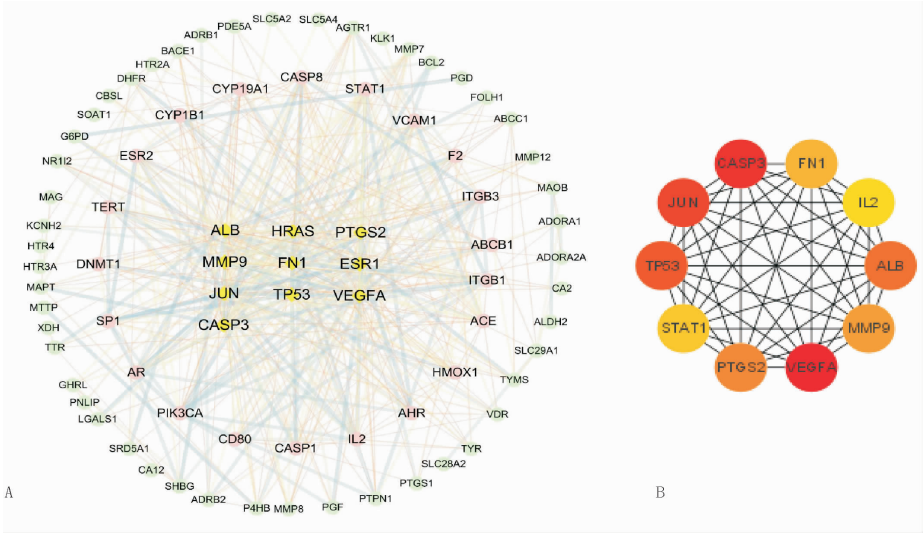


图 4　靶点－KEGG 通路网络图

3.1.4　橙皮苷治疗抑郁症的关键靶点及关键通路

PPI 网络包括 80 个节点和 495 条边，见图 5A。通过 Network Analyzer 工具筛选 Degree 值排名前 10 位的靶点，结合 CytoHubba 插件筛选出的 10 个 Hub 基因（图 5B），共得到 12 个关键靶点。针对 12 个关键靶点进行 KEGG 分析，主要通路包括 PI3K/AKT 信号通路、MAPK 信号通路及 TNF 信号通路等，见图 6。其中，PI3K/AKT 信号通路与 MAPK 信号通路的 Count 值最高。结合上述 KEGG 分析结果，推测 PI3K/AKT 信号通路可能是橙皮苷治疗抑郁症的关键通路，见图 7。

3.1.5　分子对接　将 PI3K/AKT 信号通路的 5 个关键靶点分别与橙皮苷进行分子对接，包括纤连蛋白 1（fibronectin 1，FN1）、HRAS、白细胞介素－2（interleukin 2，IL－2）、肿瘤蛋白 p53（tumor protein 53，TP53）、血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）。结果显示，分子对接结合能均小于 －7.0 kcal · mol^{-1}（表 1），说明橙皮苷与这 5 个关键靶点具有较强的结合活性[19]，并采用 Pymol 2.3.2 软件进行可视化分析，见图 8。



注：A：PPI 网络图；B：Hub 基因网络图。

图 5　PPI 网络以及 Hub 基因网络图

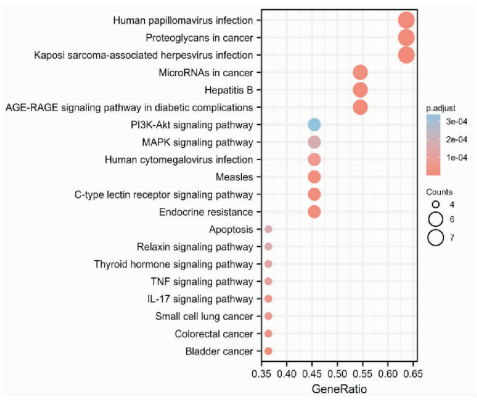


图 6　关键靶点 KEGG 气泡图

表 1　橙皮苷与关键靶点的分子对接结合能

靶点	结合能/kcal · mol^{-1}
TP53	－8.1
VEGFA	－7.3
IL－2	－7.2
HRAS	－8.2
FN1	－8.8

3.1.6　关键靶点的 ROC 分析　对 PI3K/AKT 信号通路的 5 个关键靶点（FN1、HRAS、IL－2、TP53、VEGFA）进行 ROC 分析，见图 9。结果显示，TP53 与 VEGFA 的诊断价值较高（AUC＞0.900），FN1 与 HRAS 的诊断价值良好（AUC＞0.700）。

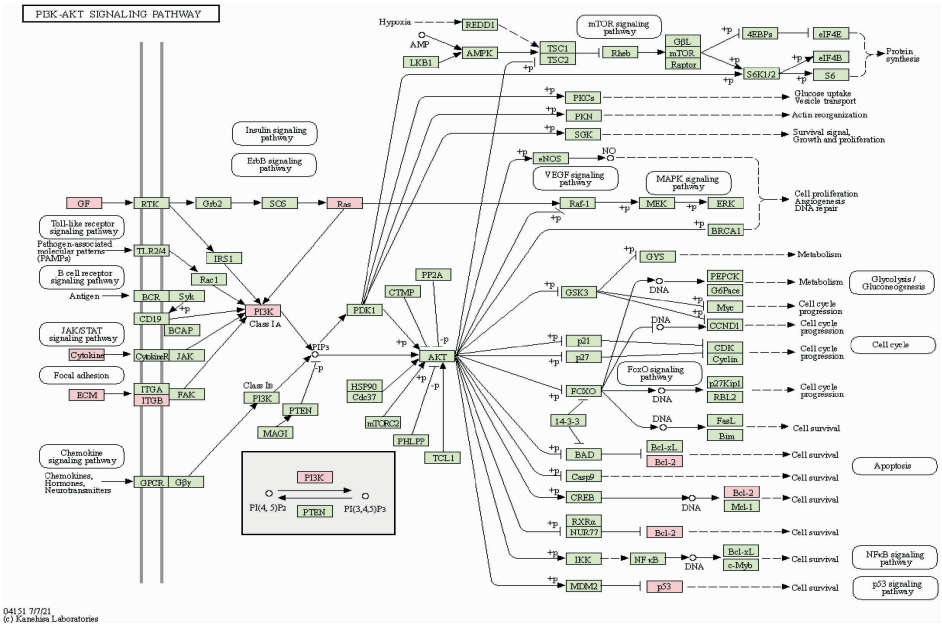


图 7　PI3K/AKT 信号通路图

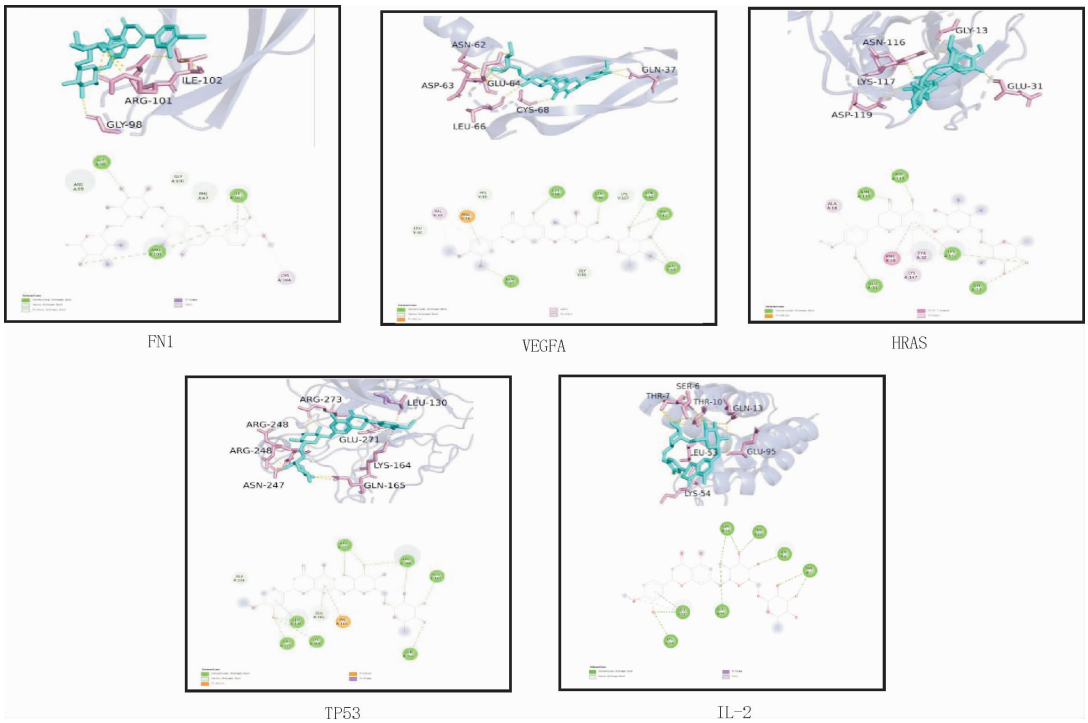


图 8　分子对接示意图

3.2　动物实验结果

3.2.1　旷场实验　与正常组比较，模型组大鼠的中央区停留时间、穿格次数、直立次数、运动总距离减少（$P<0.01$）；与模型组比较，橙皮苷大鼠的中央区停留时间、穿格次数、直立次数、运动总距离增加（$P<0.05$），见表 2、图 10。

表 2　各组大鼠旷场实验指标比较　（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	中央区停留时间（t/s）	穿格次数/次	直立次数/次	运动总距离（l/m）
正常组	8	29.65±3.48	151.60±40.36	38.40±2.70	55.68±6.70
模型组	8	8.90±2.15**	56.60±18.06**	5.20±1.48**	4.46±1.04**
橙皮苷组	8	17.07±1.68$^{\#\#}$	110.00±12.31$^{\#}$	29.40±10.31$^{\#\#}$	27.90±7.02$^{\#\#}$

注：与正常组比较，$^{**}P<0.01$；与模型组比较，$^{\#}P<0.05$，$^{\#\#}P<0.01$。

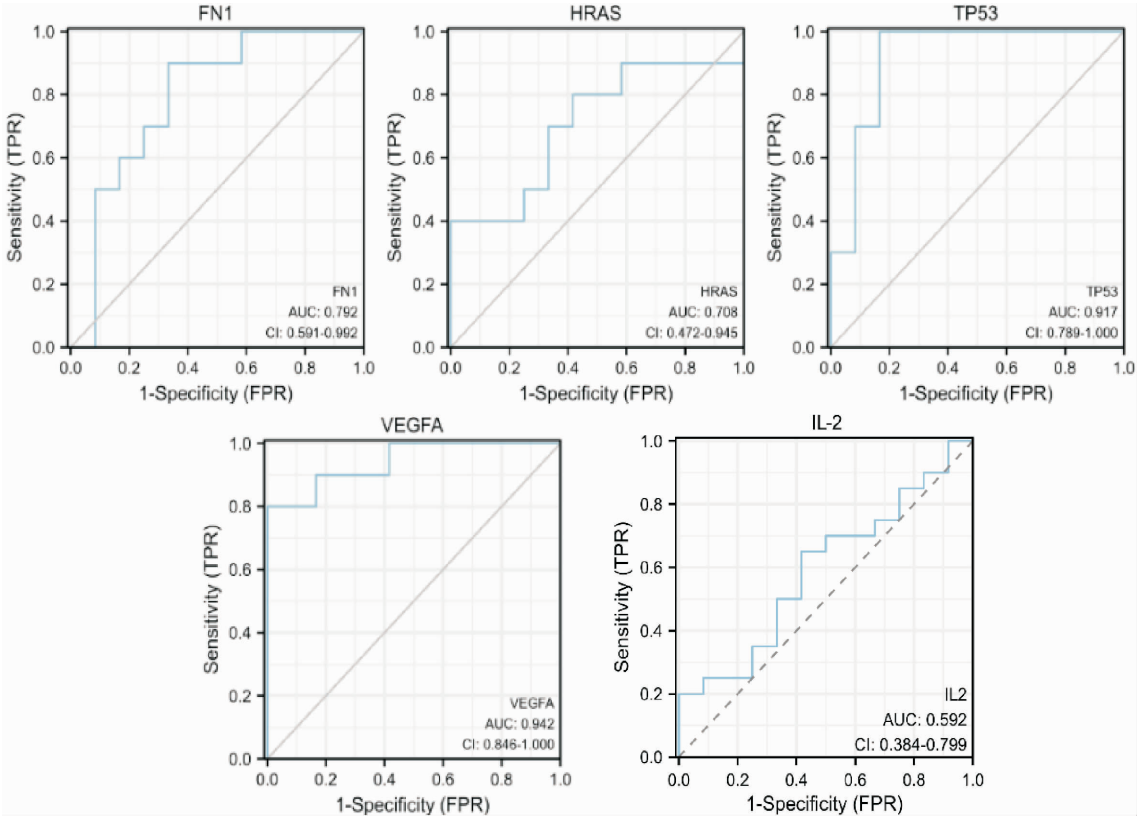
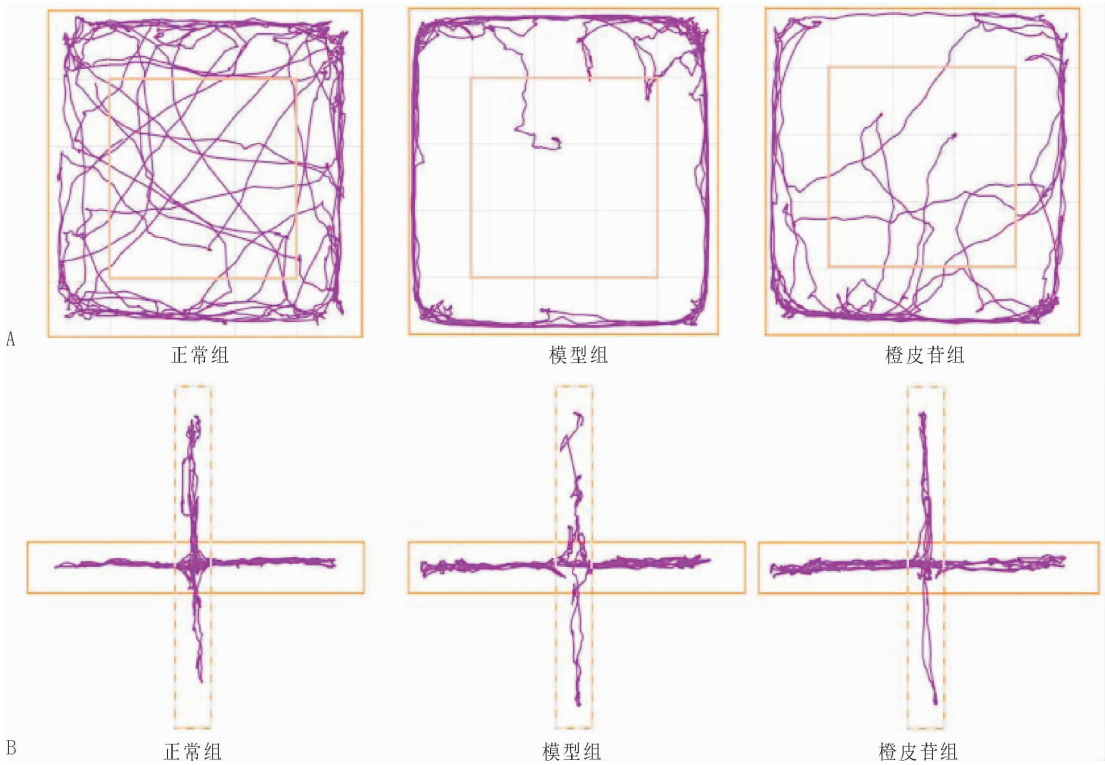


图 9　ROC 曲线图



注：A：旷场实验轨迹图；B：高架十字迷宫实验轨迹图。

图 10　各组大鼠行为学实验轨迹图

3.2.2　糖水偏好实验　与正常组比较，模型组大鼠的糖水偏好率降低（$P<0.05$）；与模型组比较，橙皮苷组大鼠的糖水偏好率升高（$P<0.05$），见表 3。

3.2.3　高架十字迷宫实验　与正常组比较，模型组

大鼠的开臂进入次数百分比、开臂进入时间百分比降低($P<0.01$);与模型组比较,橙皮苷组大鼠的开臂进入次数百分比、开臂进入时间百分比升高($P<0.01$),见表 3、图 11。

3.2.4　前额叶皮质中神经递质含量　与正常组比较,模型组大鼠前额叶皮质中 NE、EP、L－DOPA、DA、5－HT、HVA 含量减少($P<0.01$);与模型组比较,橙皮苷组大鼠前额叶皮质中 NE、EP、L－DOPA、DA、5－HT、HVA 含量增加($P<0.01$),见表 4。

表 3　各组大鼠糖水偏好实验与高架十字迷宫实验指标比较　($\bar{x}\pm s$)

组别	n	糖水偏好率/%	开臂进入时间百分比/%	开臂进入次数百分比/%
正常组	8	90.16±5.67	37.84±10.28	46.48±8.56
模型组	8	70.40±10.15**	7.39±3.03**	12.44±4.53**
橙皮苷组	8	85.50±6.24##	33.77±9.15##	34.08±8.73##

注:与正常组比较,**$P<0.01$;与模型组比较,##$P<0.01$。

表 4　各组大鼠前额叶皮质中神经递质含量比较　($\bar{x}\pm s$,μg·L^{-1})

组别	n	NE	EP	L－DOPA	DA	5－HT	HVA
正常组	5	56.98±5.75	142.59±20.9	18.23±3.37	50.13±9.40	73.84±7.50	13.54±2.83
模型组	5	12.67±2.04**	30.54±9.86**	6.49±1.43**	21.53±1.12**	39.22±8.40**	2.84±0.95**
橙皮苷组	5	41.06±6.69##	112.70±13.84##	12.16±1.26##	35.01±3.88##	65.12±4.21##	8.27±2.45##

注:与正常组比较,**$P<0.01$;与模型组比较,##$P<0.01$。

4　讨论

抑郁症是一种严重危害人类身心健康的情感障碍类精神疾病[20],目前抗抑郁治疗的主要药物包括氟西汀、舍曲林、西酞普兰等,但临床效果不佳且复发风险较高,因此迫切需要探索新的治疗方案。中医将抑郁症归为“郁病”,中医药被广泛应用于治疗轻中度抑郁症,临床取得显著疗效[21]。陈皮首载于《神农本草经》,其性温,味辛微苦,苦能泄能燥,辛能散,温能和。陈皮的主要活性成分为橙皮苷,具有抗炎、抗氧化作用[22]。橙皮苷治疗抑郁症具有多靶点、多途径的作用特点,而传统单靶点的研究方法限制了对其作用靶点网络的整体考察。因此,借助网络药理学与生物信息学等技术,整合已有研究成果,揭示其内在逻辑关系,有望为深入探索橙皮苷治疗抑郁症的作用机制提供新方向。

研究表明,PI3K/AKT 信号通路涉及神经营养因子释放、神经元凋亡及脑血管新生等生物过程,与抑郁症存在密切关联[23－24]。本研究对 83 个交集靶点进行 KEGG 分析发现,PI3K/AKT 信号通路是重要通路之一。12 个关键靶点的 KEGG 分析仍涉及 PI3K/AKT 信号通路,由此提示 PI3K/AKT 信号通路可能是橙皮苷治疗抑郁症的关键通路之一。橙皮苷治疗抑郁症的研究已被许多文献报道,尤其是涉及 PI3K/AKT 信号通路中的 5 个关键基因,即 FN1、HRAS、IL－2、TP53 以及 VEGFA。其中,FN1 是炎症反应的生物标志物[25],不仅与炎症细胞相互作用,影响炎症细胞的迁移和定位,而且可能调节免疫细胞活性。同时,它也是 miR－183 调节海马神经元氧化应激的靶基因[26],与重度抑郁症的发病机制密切相关[27]。TP53 在调节星形细胞自噬和神经元凋亡中发挥关键作用,并诱导促炎细胞因子的分泌,从而引发神经炎症和抑郁样行为[28－29]。研究表明,在神经突尖端中 HRAS 和 PI3K 之间存在正反馈相互作用[30],由 HRAS 原癌基因编码的特定蛋白通过与 GTP、GDP 的结合表现出独特的 GTP 酶活性,进一步调控细胞的增殖、分化、衰老及凋亡过程,是抗抑郁治疗的重要靶点。IL－2 作为一种促炎细胞因子,其释放可导致神经元活性和突触可塑性变化,与抑郁症的发生、发展有着密切的关系,是抑郁症重要的预测因子[31－32]。VEGFA 能够影响免疫细胞活性和迁移,促进神经元存活和增殖;在抑郁患者淋巴母细胞中 VEGFA 显著下调,其在海马表达降低可导致小鼠的抑郁样行为与神经功能缺陷[33－34]。本研究中,橙皮苷与这 5 个关键基因的分子对接以及 ROC 分析显示,两者具有较强的结合活性,提示橙皮苷可能通过调节 PI3K/AKT 信号通路中这 5 个基因表达从而发挥抗抑郁作用;TP53 与 VEGFA 的诊断价值较高,FN1 与 HRAS 也有良好的诊断价值,提示 TP53 与 VEGFA 有望成为抑郁症诊断的生物标志物。

本研究中,旷场实验、高架十字迷宫实验、糖水偏好实验结果提示,橙皮苷可改善抑郁大鼠的活动下降、探索欲望下降、快感缺失等抑郁样行为。研究表明,抑郁症的发生发展与脑内单胺类神经递质水平变化有关[35]。PI3K/AKT 信号通路与神经递质的

释放关系密切，当该信号通路被阻断，神经元分泌的单胺类神经递质如 5 - HT、NE 减少[36]。本研究发现，橙皮苷可显著改善抑郁大鼠脑内单胺类神经递质释放，具有良好的抗抑郁效果。然而，基于数据库分析所得橙皮苷治疗抑郁症的靶点和通路仍需通过后续实验和临床研究进一步验证。综上，本研究为橙皮苷治疗抑郁症的临床应用与基础研究提供基础依据。

参考文献：

[1]REN X W, YU S C, DONG W L, et al. Burden of depression in China, 1990 - 2017: findings from the global burden of disease study 2017[J]. J Affect Disord, 2020, 268: 95 - 101.

[2]LI C, HUANG J Y, CHENG Y C, et al. Traditional Chinese medicine in depression treatment: from molecules to systems[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 586.

[3]胡培豪，张意笠，钟晓明，等. 中医药治疗抑郁组方用药规律研究[J]. 中药药理与临床，2020，36(6)：210 - 215.

[4]张风亭，胡坦，潘思铁. 橙皮苷生物学活性及其改性技术的研究进展[J]. 食品工业科技，2022，43(10)：442 - 449.

[5]逄显娟，李杰，段冷昕，等. 陈皮中橙皮苷的溶剂热法提取工艺及检测方法的研究[J]. 食品工业科技，2016，37(18)：267 - 270，276.

[6]ZHONG G L, SHEN J Y, CHEN Z W, et al. Antioxidant and antitumor activities of newly synthesized hesperetin derivatives[J]. Molecules, 2022, 27(3): 879.

[7]JIA Y X, GUO H, CHENG X Z, et al. Hesperidin protects against cisplatin - induced cardiotoxicity in mice by regulating the p62 - Keap1 - Nrf2 pathway[J]. Food Funct, 2022, 13(7): 4205 - 4215.

[8]YILDIZ M O, CELIK H, CAGLAYAN C, et al. Neuromodulatory effects of hesperidin against sodium fluoride - induced neurotoxicity in rats: involvement of neuroinflammation, endoplasmic reticulum stress, apoptosis and autophagy[J]. Neurotoxicology, 2022, 90: 197 - 204.

[9]LEE B, CHOI G M, SUR B. Antidepressant - like effects of hesperidin in animal model of post - traumatic stress disorder[J]. Chin J Integr Med, 2021, 27(1): 39 - 46.

[10]XIE L L, GU Z M, LIU H Z, et al. The anti - depressive effects of hesperidin and the relative mechanisms based on the NLRP3 inflammatory signaling pathway[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 1251.

[11]FU H L, LIU L, TONG Y, et al. The antidepressant effects of hesperidin on chronic unpredictable mild stress - induced mice[J]. Eur J Pharmacol, 2019, 853: 236 - 246.

[12]ZHOU Y, DANG L Y, RUAN C, et al. Identification of potential genes in endobronchial tuberculosis after bronchoscopic cryotherapy by transcriptome sequencing[J]. Infect Genet Evol, 2022, 100: 105269.

[13]孙雅嘉，孙九许，侯思瀚，等. 基于网络药理学和分子对接探讨刺老苞防治骨质疏松症的作用机制[J]. 食品工业科技，2022，43(8)：11 - 21.

[14]LIU Y S, SONG Y P, LEE N A, et al. Depression screening using a non - verbal self - association task: a machine - learning based pilot study[J]. J Affect Disord, 2022, 310: 87 - 95.

[15]DUAN N, ZHANG Y P, TAN S W, et al. Therapeutic targeting of STING - TBK1 - IRF3 signalling ameliorates chronic stress induced depression - like behaviours by modulating neuroinflammation and microglia phagocytosis[J]. Neurobiol Dis, 2022, 169: 105739.

[16]KONG F G, JIANG X, WANG R C, et al. Forsythoside B attenuates memory impairment and neuroinflammation via inhibition on NF - κB signaling in Alzheimer′s disease[J]. J Neuroinflammation, 2020, 17(1): 305.

[17]张双，李江林，赵瑞珍，等. 颐脑解郁方对抑郁大鼠行为学和 NLRP3 相关炎性蛋白的影响[J]. 中医学报，2023，38(10)：2168 - 2174.

[18]GAO Y T, CUI M M, ZHONG S J, et al. Dihydroartemisinin ameliorates LPS - induced neuroinflammation by inhibiting the PI3K/AKT pathway[J]. Metab Brain Dis, 2020, 35(4): 661 - 672.

[19]阮仕洋，陈慧，曾凡丽，等. 基于网络药理学和分子对接探讨桑枝改善高尿酸血症的作用机制[J]. 食品工业科技，2022，43(19)：22 - 30.

[20]EVENSEN K, JORGENSEN M B, SABERS A, et al. Transcutaneous vagal nerve stimulation in treatment - resistant depression: a feasibility study[J]. Neuromodulation, 2022, 25(3): 443 - 449.

[21]FUNAKUBO N, EGUCHI E, HAYASHI R, et al. Effects of a laughter program on body weight and mental health among Japanese people with metabolic syndrome risk factors: a randomized controlled trial[J]. BMC Geriatr, 2022, 22(1): 361.

[22]ZHU X, LIU H Y, DENG Z L, et al. Hesperidin exerts anxiolytic - like effects in rats with streptozotocin - induced diabetes via PKA/CREB signaling[J]. Curr Mol Pharmacol, 2023, 16(1): 91 - 100.

[23]MANNING B D, TOKER A. AKT/PKB signaling: naviga-

ting the network[J]. Cell,2017,169(3):381 – 405.
[24]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.
[25]PEDRERO – PRIETO C M, FLORES – CUADRADO A, SAIZ – SANCHEZ D, et al. Human amyloid – β enriched extracts: evaluation of in vitro and in vivo internalization and molecular characterization[J]. Alzheimers Res Ther, 2019,11(1):56.
[26]XIE Q,FENG L Q,ZHANG C,et al. MicroRNA – 183 regulates lipopolysaccharide – induced oxidative stress of hippocampal neurons by targeting the fibronectin 1 gene[J]. Neurosci Lett,2020,725:134902.
[27]WEI Y C, QI K M, YU Y, et al. Analysis of differentially expressed genes in the dentate gyrus and anterior cingulate cortex in a mouse model of depression[J]. Biomed Res Int,2021,2021:5013565.
[28]SHU X D,SUN Y M,SUN X Y,et al. The effect of fluoxetine on astrocyte autophagy flux and injured mitochondria clearance in a mouse model of depression[J]. Cell Death Dis,2019,10(8):577.
[29]TORIYAMA M,SAKUMURA Y,SHIMADA T,et al. A diffusion – based neurite length – sensing mechanism involved in neuronal symmetry breaking[J]. Mol Syst Biol,2010,6:394.
[30]GAO Y,XU T,ZHAO Y X,et al. A novel network pharmacology strategy to decode metabolic biomarkers and targets interactions for depression[J]. Front Psychiatry,2020,11:667.
[31]BAI Y M,CHIOU W F,SU T P,et al. Pro – inflammatory cytokine associated with somatic and pain symptoms in depression[J]. J Affect Disord,2014,155:28 – 34.
[32]ATAKE K,HORI H,KAGEYAMA Y,et al. Pre – treatment plasma cytokine levels as potential predictors of short – term remission of depression[J]. World J Biol Psychiatry, 2022,23(10):785 – 793.
[33]CHUKAEW P, LEOW A, SAENGSAWANG W, et al. Potential depression and antidepressant – response biomarkers in human lymphoblast cell lines from treatment – responsive and treatment – resistant subjects: roles of SSRIs and omega – 3 polyunsaturated fatty acids[J]. Mol Psychiatry, 2021,26(6):2402 – 2414.
[34]KHAN D,FERNANDO P,CICVARIC A,et al. Long – term effects of maternal immune activation on depression – like behavior in the mouse[J]. Transl Psychiatry,2014,4(2):e363.
[35]MCGRATH T, BASKERVILLE R, ROGERO M, et al. Emerging evidence for the widespread role of glutamatergic dysfunction in neuropsychiatric diseases[J]. Nutrients, 2022,14(5):917.
[36]刘淑梅,李丽华,鲁俊华,等. PI3k/Akt 信号通路在维生素 D 促进神经递质分泌中的作用[J]. 南京医科大学学报:自然科学版,2020,40(11):1597 – 1602.

收稿日期:2024 – 12 – 15
作者简介:吴永叶(1995 –),女,山东潍坊人,硕士研究生,研究方向:中医药防治情志疾病。
通信作者:杨丽萍(1966 –),女,河南郑州人,医学博士,教授,研究方向:中医药防治情志疾病。E – mail:bioylp@126.com

编辑:刘凯歌