

基于网络药理学分析愈癲汤治疗精神分裂症的作用机制

高 岫¹, 赵永厚^{2*}

¹天津市中医药研究院附属医院心身疾病科, 天津

²黑龙江中医药大学黑龙江神志医院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年2月19日; 录用日期: 2025年3月12日; 发布日期: 2025年3月21日

摘 要

目的: 运用网络药理学方法分析愈癲汤治疗精神分裂症的作用机制。方法: 利用中药系统药理学分析平台(TCMSP), 筛选愈癲汤中口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 且类药性(DL) ≥ 0.18 的有效成分, 并通过UniProt数据库确定其靶点。同时, 从OMIM、DrugBank、GeneCards和TTD数据库中获取精神分裂症相关靶点。使用Cytoscape软件构建成分-靶点网络图, 并通过DAVID数据库对靶点进行GO和KEGG富集分析。结果: 从TCMSP中筛选出87个活性成分, 去重后得到76个成分, 涉及136个潜在靶点。通过Venn图将1445个精神分裂症靶点与潜在靶点取交集, 获得100个有效作用靶点。GO和KEGG富集分析结果显示, 这些靶点主要参与化学性突触传递、药物反应、腺苷酸环化酶激活的肾上腺素能受体信号通路及G蛋白偶联受体信号通路等生物过程, 并涉及神经递质受体活性、细胞外配体门控离子通道活性等分子功能。结论: 愈癲汤可能通过调控MAPK、cAMP、T细胞受体、IL-17及钙信号通路等发挥治疗作用。本研究为愈癲汤治疗精神分裂症的机制提供了理论依据, 并为后续实验研究奠定了基础。

关键词

网络药理学, 精神分裂症, 愈癲汤, 作用机制

Analysis of the Effect Mechanism of *Yudian* Decoction in the Treatment of Schizophrenia Based on Network Pharmacology

Shen Gao¹, Yonghou Zhao^{2*}

¹Department of Psychosomatic Medicine, Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital, Tianjin

²Heilongjiang Mental Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

*通讯作者。

文章引用: 高岫, 赵永厚. 基于网络药理学分析愈癲汤治疗精神分裂症的作用机制[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 2046-2058. DOI: 10.12677/acm.2025.153836

Received: Feb. 19th, 2025; accepted: Mar. 12th, 2025; published: Mar. 21st, 2025

Abstract

Objective: To analyze the mechanism of *Yudian* Decoction in treating schizophrenia using network pharmacology methods. **Methods:** The Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) was utilized to screen active components of *Yudian* Decoction with oral bioavailability (OB) $\geq 30\%$ and drug-likeness (DL) ≥ 0.18 . Potential targets of these components were identified using the UniProt database. Meanwhile, schizophrenia-related targets were obtained from the OMIM, DrugBank, GeneCards, and TTD databases. A component-target network was constructed using Cytoscape software, and Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses of the targets were performed using the DAVID database. **Results:** A total of 87 active components were screened from TCMSP, and after deduplication, 76 components involving 136 potential targets were identified. By intersecting 1445 schizophrenia-related targets with the potential targets using a Venn diagram, 100 effective targets were obtained. GO and KEGG enrichment analyses revealed that these targets are primarily involved in biological processes, such as chemical synaptic transmission, drug response, adenylate cyclase-activating adrenergic receptor signaling pathway, and G protein-coupled receptor signaling pathway. They are also associated with molecular functions such as neurotransmitter receptor activity and extracellular ligand-gated ion channel activity. **Conclusion:** *Yudian* Decoction may exert its therapeutic effects by regulating the MAPK, cAMP, T-cell receptor, IL-17, and calcium signaling pathways. This study provides a theoretical basis for the mechanism of *Yudian* Decoction in treating schizophrenia and lays the foundation for further experimental research.

Keywords

Network Pharmacology, Schizophrenia, *Yudian* Decoction, Effect Mechanism

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

精神分裂症(schizophrenia, SCZ)的全球发病率在 0.28%左右, 发病率虽然不高, 但致残率较高和治疗负担较大[1]; 在我国精神科, SCZ 可占住院总人数的一半, 而能够符合临床和社会康复标准的仅有 13.5% [2]; SCZ 患者多并发有其他疾病且往往预后较差, 上述原因导致了预期寿命的显著缩短。抗精神病药物的应用仍是本病现阶段的主要治疗手段。然而在治疗过程中, 患者较差的依从性和被歧视感、药物的副作用和不同药物之间复杂的相互作用, 往往会对临床疗效产生不良影响。据此, 近年来国内外中医工作者立足中医特色, 并在本病的基础研究和临床治疗上取得了一定进展。

SCZ 在中医医学理论体系中归属于“癫证”与“狂证”范畴。基于多年神志病临床诊治经验, 赵永厚教授拟定“愈癫汤”方, 该方由制半夏(15 g)、制天南星(15 g)、牵牛子(10 g)、三棱(15 g)、莪术(15 g)、槟榔(15 g)、大黄(10 g)、茵陈蒿(15 g)共八味药材组成, 具有“消痰化瘀, 破结行气”之功效。临床研究表明, 通过辨证施治、随症加减, 该方在 SCZ 治疗中展现出显著疗效。本研究采用网络药理学方法, 从“成分-靶点-通路”多层面进行分析, 系统阐释了愈癫汤治疗 SCZ 的药理学作用机制, 以期为后续基础研究实验研究及临床推广应用提供理论依据和科学指导。

2. 方法

2.1. 愈癲汤化学成分的筛选与鉴定

基于中药系统药理学数据库 TCMSP (<https://www.tcmsp-e.com/>), 采用药代动力学参数筛选愈癲汤的活性成分。筛选标准设定为: 口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$, 类药性(drug-likeness, DL) ≥ 0.18 。同时, 结合文献挖掘补充数据库未收录的活性成分信息, 确保成分筛选的全面性。

2.2. 活性成分作用靶点的预测与验证

通过 UniProt 数据库(<https://www.uniprot.org>)进行靶点预测, 采用反向对接技术验证潜在作用靶点。整合预测结果与实验验证数据, 建立标准化靶点数据集。采用人工校对与自动化清洗相结合的方法, 去除冗余和错误信息, 确保靶点数据的可靠性。

2.3. 精神分裂症相关靶点数据库的构建

本研究通过整合多源数据库资源, 构建 SCZ 相关靶点数据库。数据来源包括: ① OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man)数据库的遗传变异信息; ② DrugBank 数据库的药物-靶点相互作用数据; ③ GeneCards 数据库的基因功能注释信息; ④ TTD (Therapeutic Target Database)数据库的疾病通路信息。采用统一检索策略, 以“schizophrenia”为关键词进行检索, 经过去重和标准化处理后, 获得 1445 个 SCZ 相关靶点。

2.4. 药物-疾病共同靶点的筛选与分析

应用 EVenN 在线分析平台(<http://www.ehbio.com/test/venn/#/>)进行靶点交集分析。采用超几何分布检验评估交集显著性, 构建 Venn 图可视化展示药物靶点与疾病靶点的重叠关系。同时, 计算 Jaccard 相似性系数, 定量评估靶点集的相关性。

2.5. 药物-成分-靶点网络的构建

利用 Cytoscape 3.9.1 软件构建“药物-成分-靶点”多层次网络模型。采用网络拓扑学分析方法, 计算节点度值(Degree)、介数中心性(betweenness centrality)等参数, 识别关键调控节点。通过模块化分析揭示网络的功能单元, 阐明愈癲汤治疗 SCZ 的多成分-多靶点作用机制。

2.6. 蛋白质相互作用网络(Protein-Protein Interaction Network, PPI)的构建与核心靶点的识别

基于 STRING 数据库(<https://cn.string-db.org/>), 以置信度 > 0.9 为阈值构建 PPI。采用 MCODE 算法识别网络中的功能模块, 结合 CytoHubba 插件筛选核心靶点。通过分析网络拓扑特征, 识别枢纽节点和关键信号通路。

2.7. 交集靶点对精神分裂症作用靶点的生物功能富集分析

应用 DAVID 数据库(<https://david.ncifcrf.gov>)进行功能富集分析。采用 Gene Ontology (GO)分析靶点的生物学过程、分子功能和细胞组分, 通过 Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG)通路分析揭示潜在的作用机制。设置显著性水平 $P < 0.05$, 采用 Benjamini-Hochberg 方法进行多重检验校正, 确保分析结果的可靠性。

3. 结果

3.1. 活性成分的筛选与鉴定

基于 TCMSP 数据库, 采用 OB $\geq 30\%$ 和 DL ≥ 0.18 双重标准进行筛选, 初步获得 87 个潜在活性成

分。经数据清洗和去重处理后，最终确定 76 个具有药理活性的化合物(表 1)。

Table 1. Active compound information of *Yudian* Decoction
表 1. 愈癰汤的活性化合物信息表

药物	MOLID	化合物名称	OB (%)	DL
半夏	MOL001755	24-Ethylcholest-4-en-3-one	36.08	0.76
	MOL002670	Cavidine	35.64	0.81
	MOL002714	baicalein	33.52	0.21
	MOL002776	Baicalin	40.12	0.75
	MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75
	MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76
	MOL005030	gondoic acid	30.7	0.2
	MOL000519	coniferin	31.11	0.32
	MOL006936	10,13-eicosadienoic	39.99	0.2
	MOL006937	12,13-epoxy-9-hydroxynonadeca-7	42.15	0.24
		10-dienoic acid		
	MOL006957	(3S,6S)-3-(benzyl)-6-(4-hydroxybenzyl)	46.89	0.27
		piperazine-2,5-quinone		
	MOL003578	Cycloartenol	38.69	0.78
	MOL006967	beta-D-Ribofuranoside, xanthine-9	44.72	0.21
天南星	MOL013146	8,11,14-Docosatrienoic acid, methyl ester	43.23	0.3
	MOL013156	[(2R)-2-[[[(2R)-2-(benzoylamino)-3-phenylpropanoyl]	38.88	0.56
		amino]methyl]-3-phenylpropyl] acetate		
	MOL001510	24-epicampesterol	37.58	0.71
	MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75
	MOL000359	sitosterol	36.91	0.75
	MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76
牵牛子	MOL000953	CLR	37.87	0.68
	MOL001348	gibberellin 17	94.64	0.49
	MOL001349	4a-formyl-7alpha-hydroxy-1-methyl-8-methylidene-4aalpha	88.6	0.46
		4bbeta-gibbane-1alpha,10beta-dicarboxylic acid		
	MOL001351	Gibberellin A44	101.61	0.54
	MOL002268	rhein	47.07	0.28
	MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75
	MOL000359	sitosterol	36.91	0.75
	MOL004373	Anhydroicaritin	45.41	0.44
	MOL003542	8-Isopentenyl-kaempferol	38.04	0.39
	MOL000457	Phaseollidin	52.04	0.53

续表

	MOL005236	gibberellin	81.59	0.53
	MOL005240	Nimbolidin B	30.22	0.61
	MOL005246	gibberellin A20	94.93	0.49
	MOL005247	gibberellin A26	57.75	0.58
	MOL005248	gibberellin A29	92.38	0.53
	MOL005251	gibberellin glucoside I qt	81.86	0.53
	MOL005252	gibberellin glucosideII	37.4	0.48
	MOL005257	Penniclavine	48.15	0.31
	MOL005260	CHANOCLAVINE	62.64	0.18
	MOL005261	LYSERGOL	48.11	0.27
	MOL005266	AGROCLAVIN	47.71	0.24
	MOL005267	elymoclavine	72.87	0.27
	MOL000554	gallic acid-3-O-(6'-O-galloyl)-glucoside	30.25	0.67
三棱	MOL001297	trans-gondoic acid	30.7	0.2
	MOL000296	hederagenin	36.91	0.75
	MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75
	MOL000392	formononetin	69.67	0.21
	MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76
莪术	MOL000296	hederagenin	36.91	0.75
	MOL000906	wenjine	47.93	0.27
	MOL000940	bisdemethoxycurcumin	77.38	0.26
槟榔	MOL010482	WLN: 6OVR BVO6	43.74	0.24
	MOL010485	EPA	45.66	0.21
	MOL010489	Resivit	30.84	0.27
	MOL001749	ZINC03860434	43.59	0.35
	MOL002032	DNOP	40.59	0.4
	MOL002372	(6Z,10E,14E,18E)-2,6,10,15,19,23-hexamethyl-tetracos-2,6,10,14,18,22-hexaene	33.55	0.42
	MOL000004	Procyanidin B1	67.87	0.66
	MOL000073	ent-Epicatechin	48.96	0.24
	MOL002235	EUPATIN	50.8	0.41
大黄	MOL002251	Mutatochrome	48.64	0.61
	MOL002259	Physciondiglucoside	41.65	0.63
	MOL002260	Procyanidin B-5,3'-O-gallate	31.99	0.32
	MOL002268	rhein	47.07	0.28
	MOL002276	Sennoside E qt	50.69	0.61

续表

	MOL002280	Torachryson-8-O-beta-D-(6'-oxayl)-glucoside	43.02	0.74
	MOL002281	Toralactone	46.46	0.24
	MOL002288	Emodin-1-O-beta-D-glucopyranoside	44.81	0.8
	MOL002293	Sennoside D_qt	61.06	0.61
	MOL002297	Daucosterol_qt	35.89	0.7
	MOL002303	palmidin A	32.45	0.65
	MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75
	MOL000471	aloe-emodin	83.38	0.24
	MOL000554	gallic acid-3-O-(6'-O-galloyl)-glucoside	30.25	0.67
	MOL000096	(-)-catechin	49.68	0.24
茵陈蒿	MOL000354	isorhamnetin	49.6	0.31
	MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75
	MOL004609	Areapillin	48.96	0.41
	MOL005573	Genkwanin	37.13	0.24
	MOL007274	Skrofullein	30.35	0.3
	MOL008039	Isoarcapillin	57.4	0.41
	MOL008040	Eupalitin	46.11	0.33
	MOL008041	Eupatolitin	42.55	0.37
	MOL008043	capillarisin	57.56	0.31
	MOL008045	4'-Methylcapillarisin	72.18	0.35
	MOL008046	Demethoxycapillarisin	52.33	0.25
	MOL008047	Artepillin A	68.32	0.24
	MOL000098	quercetin	46.43	0.28

3.2. 药物 - 疾病靶点关联分析

通过整合 OMIM、DrugBank、GeneCards 和 TTD 四大疾病数据库信息，系统检索获得 1445 个精神分裂症相关靶点基因。与愈癲汤的 136 个作用靶点进行交集分析，识别出 100 个关键交集靶点(图 1)。这些靶点主要涉及神经递质调控、炎症反应和细胞凋亡等过程，其详细信息如下(表 2)。

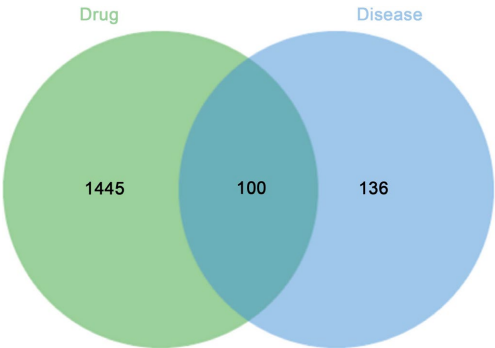


Figure 1. Intersection of active components in traditional Chinese medicine and disease targets
图 1. 中药有效成分与疾病靶点的交集

Table 2. Information on 100 intersection targets
表 2. 100 个交集靶点的信息

序号	名称	序号	名称	序号	名称	序号	名称
1	SLC6A4	26	CHRM3	51	EGF	76	IFNG
2	SLC6A2	27	CHRM4	52	GABRA1	77	NR3C2
3	ADRA2A	28	CHRM5	53	CRP	78	TGFB1
4	CYP1A2	29	SLC6A3	54	PPARA	79	GABRA5
5	HRH1	30	KCNH2	55	IL4	80	MAPK14
6	HTR2A	31	CALM1	56	APOD	81	KCNMA1
7	ADRA1A	32	CYP1A1	57	ACHE	82	ICAM1
8	CYP3A4	33	GSTP1	58	NQO1	83	GABRA6
9	ADRA1D	34	XDH	59	RXRB	84	KDR
10	OPRD1	35	CHRNA7	60	CXCL8	85	PRKCA
11	HTR2C	36	TNF	61	GABRA2	86	FABP5
12	ADRA1B	37	MAOA	62	PDE10A	87	CD40LG
13	OPRM1	38	AKT1	63	ESR2	88	PON1
14	HTR1B	39	IL6	64	CHRNA2	89	DPP4
15	CHRM1	40	GSK3B	65	MMP9	90	CASP3
16	DRD2	41	IL1B	66	GSTM1	91	PTGS1
17	DRD1	42	IL10	67	MAPK1	92	IGFBP3
18	DRD5	43	MAOB	68	PTGS2	93	IGF2
19	DRD4	44	IL2	69	RELA	94	NOS2
20	HTR3A	45	FOS	70	VEGFA	95	AR
21	ADRA2B	46	TP53	71	SOD1	96	SIRT1
22	ADRA2C	47	GRIA2	72	NOS3	97	FASN
23	ADRB1	48	MAP2	73	CCL2	98	GJA1
24	ADRB2	49	ERBB3	74	IL1A	99	EGFR
25	CHRM2	50	ESR1	75	PPARG	100	AKR1B1

3.3. 药物 - 成分 - 靶点网络的构建

运用 Cytoscape 3.9.1 软件构建中药 - 化合物(表 1) - 靶点(表 2)相互作用网络(图 2)。通过拓扑分析, 计算网络中心性参数: 度中心性(DC)中位数为 37.0, 介数中心性(BC)为 40.331, 接近中心性(CC)为 0.499。基于 CytoNCA 分析筛选出前 10 个核心靶点(表 3)。

3.4. PPI 网络的构建与分析

采用 STRING 数据库构建愈癩汤作用靶点的蛋白质 - 蛋白质相互作用(PPI)网络, 置信度阈值设为 0.4, 剔除孤立节点后, 利用 Cytoscape 进行可视化分析(图 3)。根据节点度值(Degree)筛选出 10 个关键蛋白(图 4), 包括 AKT1、IL6、TNF、TP53 等, 这些蛋白在该网络中发挥核心调控作用。

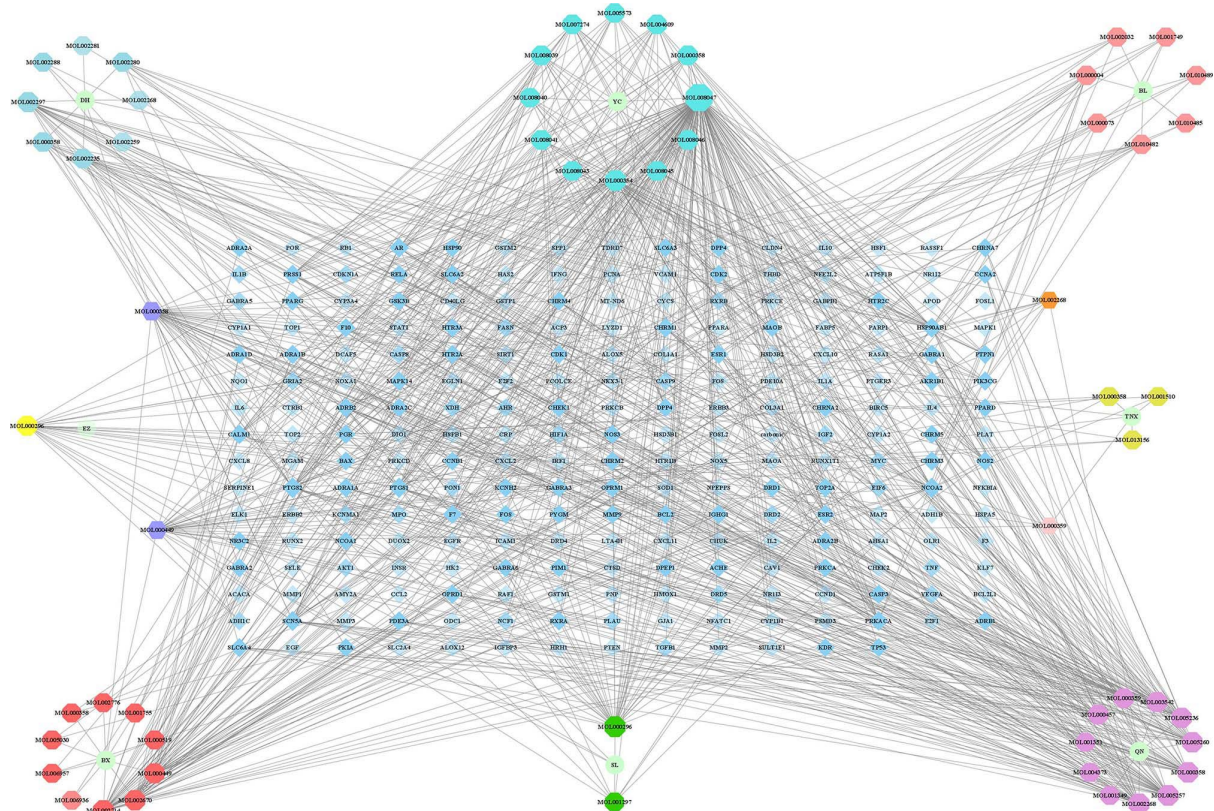


Figure 2. Network diagram of traditional Chinese medicine-compounds-targets
图 2. 中药 - 化合物 - 靶点网络图

Table 3. Summary of core targets
表 3. 核心靶点汇总

序号	核心基因	DC 值	BC 值	CC 值
1	AKT1	114	759.2789	0.6971831
2	IL6	110	633.88855	0.6875
3	TNF	102	228.79745	0.64285713
4	TP53	100	274.1885	0.61875
5	CASP3	94	212.45987	0.6226415
6	IL1B	94	215.20755	0.64285713
7	PPARG	92	248.87817	0.6111111
8	VEGFA	90	76.17275	0.58928573
9	EGFR	90	188.3144	0.6226415
10	PTGS2	90	100.43577	0.6

3.5. GO 富集分析与 KEGG 通路富集分析

基于 DAVID 数据库对愈癩汤潜在作用靶点进行 GO 功能注释分析, 筛选 $P < 0.05$ 的显著条目, 并按 P 值升序选取前 10 位进行深入解析(图 5)。分析结果显示, 在生物过程(biological process, BP)层面, 愈癩汤

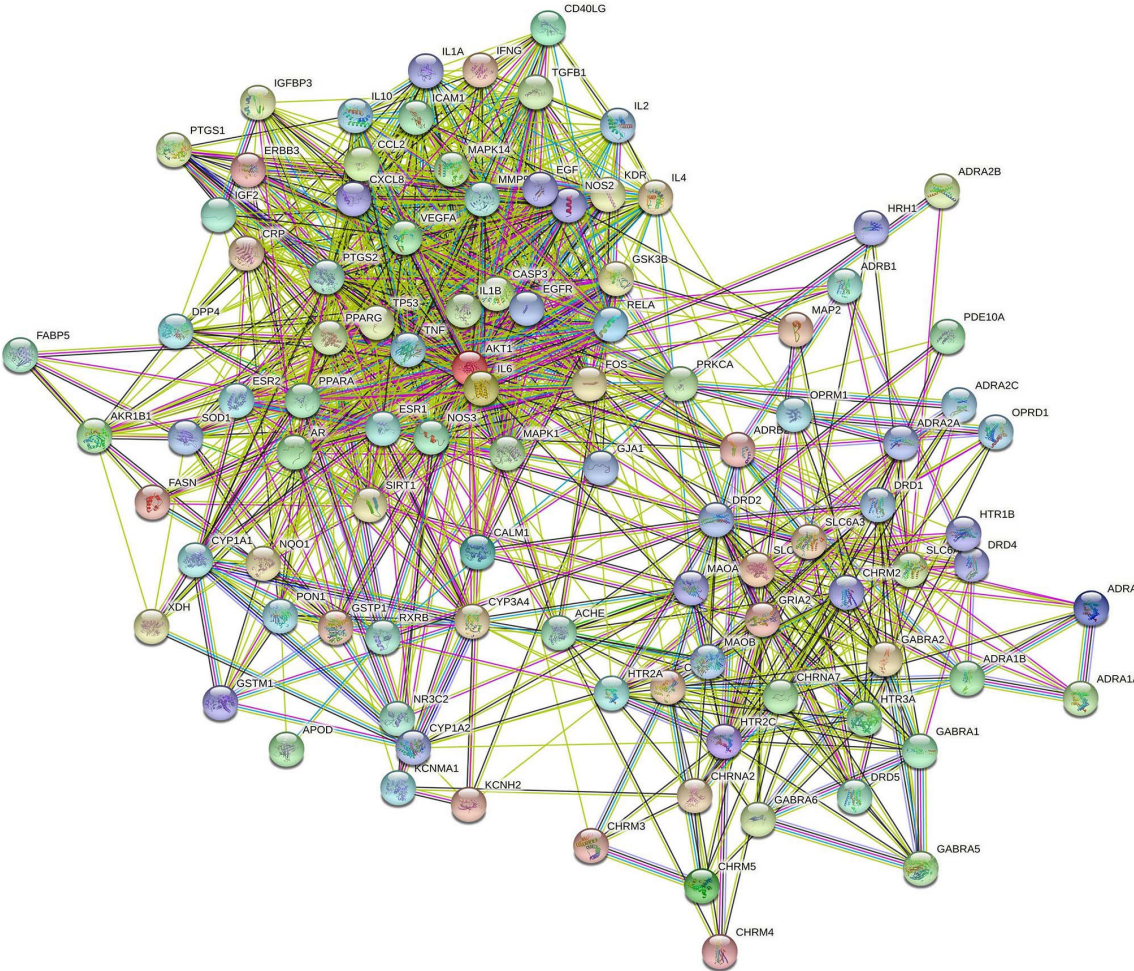


Figure 3. Protein-protein interaction (PPI) network of intersection targets
图 3. 交集靶点的 PPI 网络

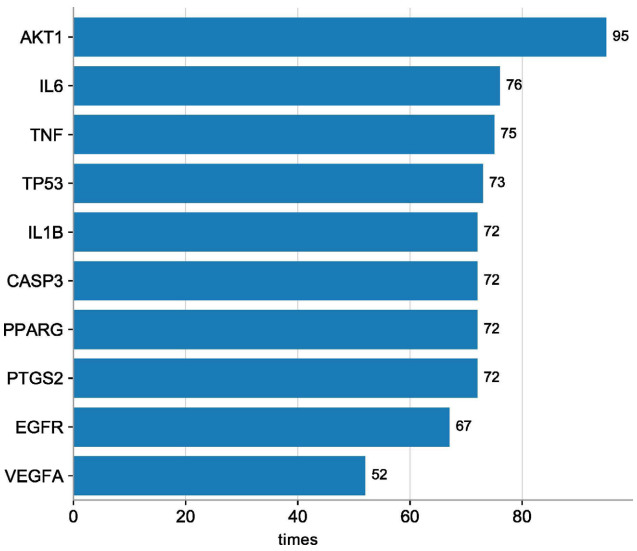


Figure 4. Key protein nodes in the PPI network
图 4. PPI 网络的关键蛋白节点

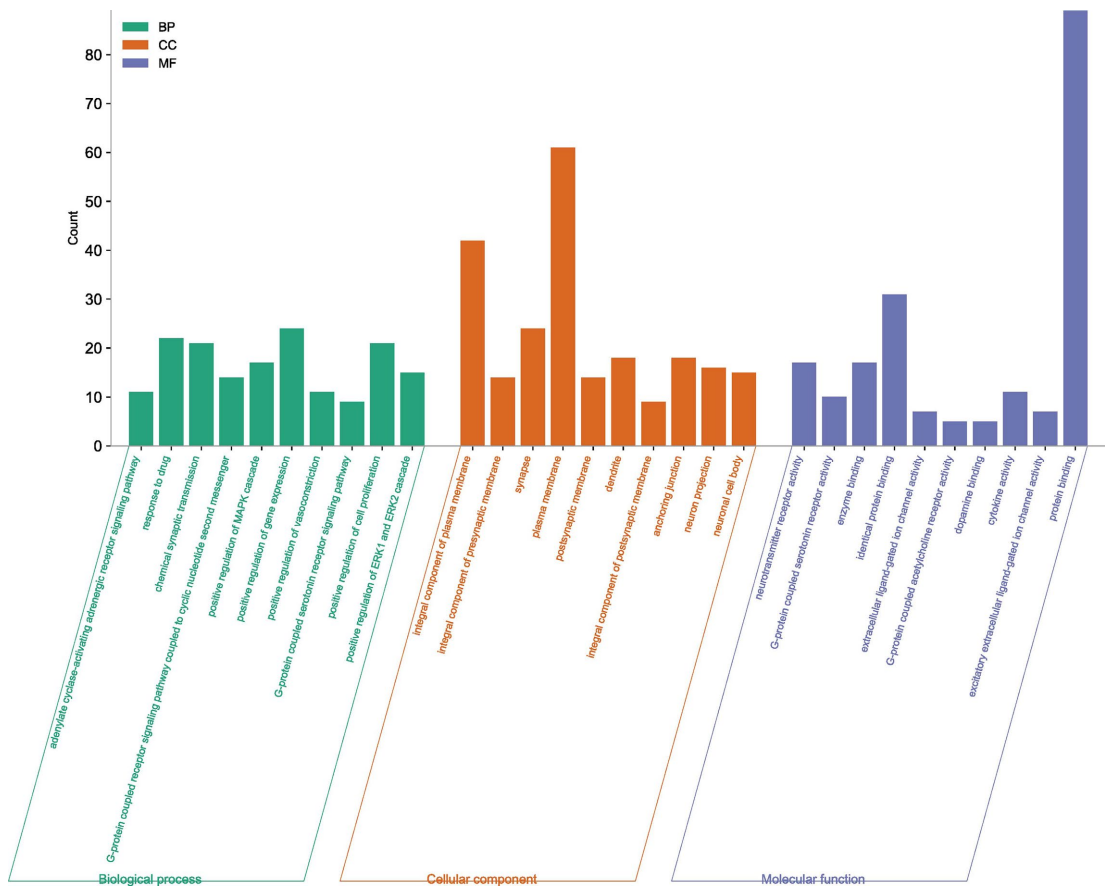


Figure 5. GO analysis of Yudian Decoction's targets for SCZ
图 5. 愈癲汤对 SCZ 作用靶点的 GO 分析

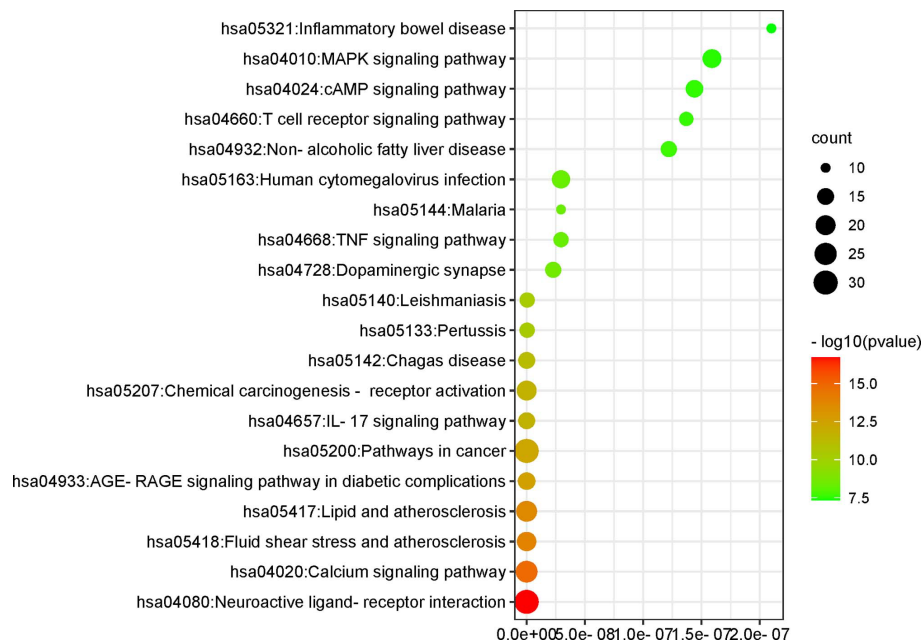


Figure 6. KEGG pathway analysis of core targets of Yudian Decoction for SCZ
图 6. 愈癲汤对 SCZ 作用核心靶点的 KEGG 机制分析

主要参与调控化学性突触传递(chemical synaptic transmission)、药物反应(response to drug)以及腺苷酸环化酶激活的肾上腺素能受体信号通路(adenylate cyclase-activating adrenergic receptor signaling pathway)等过程;在细胞组成(cellular component, CC)方面,显著富集于质膜整合组分(integral component of plasma membrane)、突触前膜整合组分(integral component of presynaptic membrane)以及突触结构(synapse)等区域;分子功能(molecular function, MF)分析表明,愈癲汤主要作用于神经递质受体活性(neurotransmitter receptor activity)、兴奋性细胞外配体门控离子通道活性(excitatory extracellular ligand-gated ion channel activity)以及酶结合(enzyme binding)等功能。

进一步通过 KEGG 通路富集分析,筛选 $P < 0.01$ 的显著性通路,选取前 20 条通路应用微生信平台(<https://www.bioinformatics.com.cn>)进行可视化展示(图 6)。分析结果表明,愈癲汤的作用机制主要涉及多个关键信号通路,包括丝裂原活化蛋白激酶信号通路(MAPK signaling pathway)、环磷酸腺苷信号通路(cAMP signaling pathway)、T 细胞受体信号通路(T cell receptor signaling pathway)、白介素-17 信号通路(IL-17 signaling pathway)以及钙离子信号通路(Calcium signaling pathway)等。

4. 讨论

SCZ 在中医学中分属于“癲证”和“狂证”范畴。赵永厚教授在多年临床和科研工作的基础上,总结了大量的神志病治疗经验并拥有独到的见解,并致力于中医神志病理理论体系的构建和完善。在此基础上创立“体用学说”,认为脑与脏腑通过气血津液疏布和经络运行相联系,并共同参与神志的调节。而人体的运化失常均可导致脑神受损,脏腑功能失调,最终产生各种神志方面的异常。基于“体用学说”,本病病位在脑,但可涉及脾肝肾三脏:脑神失常,则无力统御三脏:脾胃不健,而致其失于运化,痰湿内生,内遏血脉;肝失疏泄,则气机血脉不通,不通则滞,瘀血自生;痰瘀互阻,气机升降失常,病久而致肾失温煦。痰瘀痹阻脑窍,脑神失于濡养,本病总属虚实错杂之症,病机为“痰瘀互结,气滞不通”,治当以“消痰化瘀,破结行气”。

愈癲汤方中分从痰瘀着手:痰饮者,以半夏、天南星燥湿而绝生痰之源,牵牛子逐下使痰饮得路而去,三者共彰祛痰之功;瘀血者,用三棱、莪术破血行气,则瘀滞自除;又以槟榔行气消积,襄助上药消痰化瘀。久瘀必生热,故加茵陈蒿、大黄之辈,利湿清热之余,又予痰瘀之邪以出路。全方破结行气,痰瘀得消,则脑窍清灵,诸症渐愈。本方为治疗精神分裂症的经验方,临证时仍需根据患者具体病情进行加减化裁。

本研究通过系统分析愈癲汤的有效成分,构建了中药-化合物-靶点网络图,并结合拓扑学分析,确定了 β -谷甾醇(beta-sitosterol)、常春藤皂苷元(hederagenin)和豆甾醇(Stigmasterol)为该组方的关键活性化合物。已有研究表明,这些成分在神经保护及神经功能调节方面具有重要作用: β -谷甾醇通过作用于海马细胞膜上的雌激素受体,抑制由葡萄糖氧化酶诱导的氧化应激及脂质过氧化反应,从而减轻脑脂质过氧化损伤[3]。此外, β -谷甾醇能够与线粒体膜结合,在不影响线粒体外膜结构的情况下,增加内膜流动性,提升线粒体膜电位及 ATP 生成,进而延缓神经细胞衰亡[4]。常春藤皂苷元则通过增强多巴胺和 5-羟色胺的重摄取,改善神经信号传导功能,并对海马神经细胞具有显著的保护作用[5]。豆甾醇则通过激活胆碱能神经传递系统,介导雌激素受体或 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体的作用,改善东莨菪碱诱导的小鼠记忆障碍,从而提升认知功能[6]。故此,愈癲汤中的关键成分通过多靶点、多途径发挥神经保护及神经功能调节作用,为其临床应用提供了科学依据。

本研究通过网络拓扑分析探讨了愈癲汤治疗精神分裂症的关键蛋白-蛋白相互作用(PPI)靶点,识别出多个核心靶点,包括蛋白激酶 1 (AKT1)、白介素-6 (IL6)、肿瘤坏死因子(TNF)、TP53 以及白介素-1 β (IL1B)等。为进一步阐明愈癲汤的作用机制,本研究进行了 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析。

结果表明, 愈癲汤可能通过调节丝裂原活化蛋白激酶信号通路(MAPK signaling pathway)、环磷酸腺苷信号通路(cAMP signaling pathway)、T 细胞受体信号通路(T cell receptor signaling pathway)、白介素-17 信号通路(IL-17 signaling pathway)以及钙信号通路(calcium signaling pathway)等发挥治疗作用。现有研究证实, 精神分裂症患者额叶皮质区域的 MAPK 和 cAMP 信号通路存在显著的功能异常[7]。其中, ERK (ERK1/ERK2) 作为 MAPK 的亚类通路, 在中枢神经系统(CNS)中参与调控细胞增殖、分化及大脑发育等关键生理过程, 其功能障碍可导致认知功能缺陷, 特别是学习和记忆能力的损害[8][9]。此外, 精神分裂症患者的 T 细胞功能也表现出显著改变, 包括增殖反应减弱、细胞周期紊乱、细胞内信号传导异常以及氧化应激和代谢相关转录物的显著变化[10]。IL-17 作为一种重要的炎症因子, 在多巴胺(DA)和 γ -氨基丁酸(GABA)等神经递质的刺激下分泌增加, 可能导致神经元结构和功能的异常改变[11]。临床研究进一步表明, IL-17 水平与精神分裂症的疾病严重程度呈正相关[12]。钙离子(Ca^{2+})信号通路在精神分裂症的病理机制中也起着重要作用。该通路氧化应激反应和多巴胺能受体功能密切相关。研究表明, 精神分裂症患者的外周血液、脑脊液及死后脑组织中均存在显著的氧化应激现象, 而 Ca^{2+} 信号通路的激活可能通过增加促氧化剂水平并降低抗氧化能力, 进一步加剧氧化应激反应[13]。此外, 多巴胺系统的异常活动是精神分裂症发病的核心机制之一, 而 Ca^{2+} 稳态失衡被认为是导致多巴胺系统功能紊乱的重要因素[14]。由此可知, 愈癲汤可能通过调控上述信号通路, 改善精神分裂症患者的神经炎症、氧化应激及多巴胺系统功能异常, 从而发挥治疗作用。这些发现为深入探索愈癲汤的药理机制及精神分裂症的病理生理过程提供了重要方向。

综上所述, 本研究利用网络药理学及拓扑学分析方法初步验证了愈癲汤治疗精神分裂症的药理作用, 通过对愈癲汤有效成分的收集整理, 推测其治疗 SCZ 的核心作用靶点及可能作用的通路, 为今后的相关研究提供了思路 and 方向。

基金项目

国家自然科学基金项目(No. 82374438); 省中医药科研项目(ZYW2023-111)。

参考文献

- [1] Charlson, F.J., Ferrari, A.J., Santomauro, D.F., Diminic, S., Stockings, E., Scott, J.G., *et al.* (2018) Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings from the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophrenia Bulletin*, **44**, 1195-1203. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby058>
- [2] Jaaskelainen, E., Juola, P., Hirvonen, N., McGrath, J.J., Saha, S., Isohanni, M., *et al.* (2012) A Systematic Review and Meta-Analysis of Recovery in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, **39**, 1296-1306. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs130>
- [3] Shi, C., Wu, F. and Xu, J. (2012) Incorporation of B-Sitosterol into Mitochondrial Membrane Enhances Mitochondrial Function by Promoting Inner Mitochondrial Membrane Fluidity. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, **45**, 301-305. <https://doi.org/10.1007/s10863-012-9495-3>
- [4] Shi, C., Luo, X., Wang, J. and Long, D. (2015) Incorporation of B-Sitosterol into the Membrane Prevents Tumor Necrosis Factor- α -Induced Nuclear Factor- κ B Activation and Gonadotropin-Releasing Hormone Decline. *Steroids*, **96**, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.12.014>
- [5] 鲍姝畅, 李松哲, 蔡凌云, 等. 常春藤皂苷元及其衍生物的药理作用及分子机制研究进展[J]. 中国医药, 2024, 19(7): 1083-1086.
- [6] Park, S.J., Kim, D.H., Jung, J.M., Kim, J.M., Cai, M., Liu, X., *et al.* (2012) The Ameliorating Effects of Stigmasterol on Scopolamine-Induced Memory Impairments in Mice. *European Journal of Pharmacology*, **676**, 64-70. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.11.050>
- [7] Funk, A.J., McCullumsmith, R.E., Haroutunian, V. and Meador-Woodruff, J.H. (2011) Abnormal Activity of the MAPK- and Camp-Associated Signaling Pathways in Frontal Cortical Areas in Postmortem Brain in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, **37**, 896-905. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.267>
- [8] Jeffries, M.A., Urbanek, K., Torres, L., Wendell, S.G., Rubio, M.E. and Fyffe-Maricich, S.L. (2016) ERK1/2 Activation in Preexisting Oligodendrocytes of Adult Mice Drives New Myelin Synthesis and Enhanced CNS Function. *Journal of Neuroscience*, **36**, 9186-9200. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1444-16.2016>

-
- [9] Tidyman, W.E. and Rauen, K.A. (2009) The Rasopathies: Developmental Syndromes of Ras/MAPK Pathway Dysregulation. *Current Opinion in Genetics & Development*, **19**, 230-236. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2009.04.001>
 - [10] Craddock, R.M., Lockstone, H.E., Rider, D.A., Wayland, M.T., Harris, L.J.W., McKenna, P.J., *et al.* (2007) Altered T-Cell Function in Schizophrenia: A Cellular Model to Investigate Molecular Disease Mechanisms. *PLOS ONE*, **2**, e692. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000692>
 - [11] Upthegrove, R. and Barnes, N.M. (2014) The Immune System and Schizophrenia: An Update for Clinicians. *Advances in Psychiatric Treatment*, **20**, 83-91. <https://doi.org/10.1192/apt.bp.113.011452>
 - [12] Chenniappan, R., Nandeesha, H., Kattimani, S. and Nanjaiah, N.D. (2020) Interleukin-17 and Interleukin-10 Association with Disease Progression in Schizophrenia. *Annals of Neurosciences*, **27**, 24-28. <https://doi.org/10.1177/0972753120929565>
 - [13] Gonzalez-Liencre, C., Tas, C., Brown, E.C., Erdin, S., Onur, E., Cubukcoglu, Z., *et al.* (2014) Oxidative Stress in Schizophrenia: A Case-Control Study on the Effects on Social Cognition and Neurocognition. *BMC Psychiatry*, **14**, Article No. 268. <https://doi.org/10.1186/s12888-014-0268-x>
 - [14] Kabbani, N., P. Woll, M., C. Nordman, J. and Levenson, R. (2012) Dopamine Receptor Interacting Proteins: Targeting Neuronal Calcium Sensor-1/D2 Dopamine Receptor Interaction for Antipsychotic Drug Development. *Current Drug Targets*, **13**, 72-79. <https://doi.org/10.2174/138945012798868515>