

述评

引用:尹丽,黄菊云,卢成淑,等.多组学整合策略在中药抗抑郁机制研究中的应用[J].现代中医药,2024,44(2):1-7.

多组学整合策略在中药抗抑郁 机制研究中的应用*

尹丽^{1,2} 黄菊云¹ 卢成淑¹ 蒋德旗^{1,2} 曾诗媛¹ 王华坤^{1**}

(1. 玉林师范学院,广西 玉林 537000;

2. 玉林师范学院地产药用资源开发与生物工程技术中心,广西 玉林 537000)

摘要:抑郁症是一种常见的精神和心理疾病,发病机制复杂,中医辨证论治治疗抑郁症具有因人而异、因病而异的独特优势。随着分子生物学技术快速发展,多组学技术在中药有效成分抗抑郁效果的分析中得到广泛应用。文章系统介绍了多组学的核心技术,重点综述了近年来基因组学、蛋白质组学、转录组学、代谢组学和多组学整合技术在中药抗抑郁作用机制研究中的思路、方法和进展,为推进多组学技术在中药治疗抑郁症中的应用提供参考。

关键词:多组学;作用机制;中药;抗抑郁;整合技术

中图分类号:R277.7 文献标识码:A

文章编号:1672-0571(2024)02-0001-07

DOI:10.13424/j.cnki.mtcm.2024.02.001

Application of Multi Omics Integration Strategy in Study of Antidepressant Mechanisms in Traditional Chinese Medicine

YIN Li^{1,2} HUANG Juyun¹ LU Chengshu¹ JIANG Deqi^{1,2}

ZENG Shiyuan¹ WANG Huakun¹

(1. Yulin Normal University, Guangxi Yulin 537000, China; 2. Yulin Normal University

Real Estate Medicinal Resource Development and Biotechnology Center, Guangxi Yulin 537000, China)

Abstract: Depression is a common mental and psychological disorder with a complex pathogenesis. Traditional Chinese medicine has unique advantages in treating depression based on syndrome differentiation and treatment, which vary from person to person and from disease to disease. With the rapid development of molecular biology technology, multi omics techniques have been widely applied in the analysis of the antidepressant effects of effective ingredients in traditional Chinese medicine. The article systematically introduces the core technologies of multi omics, with a focus on summarizing the ideas, methods, and progress of genomics, proteomics, transcriptomics, metabolomics, and multi omics integration technologies in the study of the mechanism of antidepressant effects of traditional Chinese medicine in recent years, providing reference for promoting the application of multi omics technologies in the treatment of depression with traditional Chinese medicine.

Key words: Multi omics; Mechanism of action; Traditional Chinese medicine; Anti depression; Integration technology

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81960658);广西高校中青年教师科研基础能力提升项目(2021KY0584);玉林师范学院高层次人才科研启动项目(G2018027)

** 通讯作者:王华坤,高级实验师。E-mail:48061650@qq.com

随着现代社会压力加剧,抑郁症在世界范围内已成为常见的精神疾病之一。抑郁症是一种情绪障碍,其特征主要是持续性的悲伤、兴趣丧失、思维和认知功能下降以及生理功能障碍^[1-2],抑郁症患者大多具有悲伤或易怒等共同特征,严重影响个体心理、认知能力发展和生活质量^[3]。目前抑郁症发病机制尚未清楚。临床研究证实,选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂、选择性去甲肾上腺素抑制剂和单胺氧化酶抑制剂等一线抗抑郁药物虽然疗效确切,但常伴随起效缓慢、呕吐、排尿困难和性功能障碍等副作用^[4]。传统中医药疗法越来

越受到患者青睐,中药配方由于其多成分、多靶点的协同作用,可帮助修复受损基因,安全有效地抑制抑郁症等复杂疾病的症状^[5]。伴随组学技术的兴起,基于多组学策略从不同角度和层次研究抑郁症潜在的作用靶点、生物标记物及治疗机制取得了极大的突破和进步。本文综述了多组学技术在中药抗抑郁方面取得的最新成果和进展,为进一步探索开发新型抗抑郁药物提供研发策略。

目前,用于中医药抗抑郁研究的多组学技术主要包括基因组学及转录组学、蛋白质组学和代谢组学,具体见表 1。

表 1 各组学技术在中药抗抑郁机制中特点及应用、主要技术

名称	特点	应用	主要技术	文献
基因组学	稳定性、整体性	研究中药抗抑郁的作用遗传分子机制、遗传个性化差异和遗传的作用模式	基因芯片、高通量测序	[6-7]
蛋白质组学	高灵敏度、全面性	从分子水平上研究中药方剂的作用机制及寻找与相关标记物	质谱检测技术、双向凝胶电泳(2-DE)、染色技术	[8-10]
转录组学	整体性	使用中药干预组织或细胞的作用机制以及确定中药作用的活性成分	基因芯片、高通量测序、单分子测序	[11-12]
代谢组学	整体性、高效性、实时性	从整体水平上研究生物的功能状态变化,微生物的发病机制和作用机制	GC-MS、LC-MS、NMR	[13-14]

1 基因组学在中药抗抑郁的应用

基因组学是一个研究生物体基因组结构、功能、编辑及不同基因组比较研究的学科,是第一个被科学家提出的组学技术,为目前最关键和成熟的组学方法。抑郁症的发病机制相当复杂,基因组学从基因层面为进一步诊断和治疗抑郁症提供了重要的技术支持。

Duan 等^[15]运用海马基因表达谱技术发现,抑郁症大鼠模型的疾病进展是海马区域多基因综合调控的结果,这些基因涉及到新陈代谢、信号传导以及细胞生长,在患病状态下基因表达的改变与病理机制密切相关,是导致抑郁症发生的主要因素。Ghasemzadeh 等^[16]利用基因组学技术证实:迷迭香叶和茎的水醇提取物通过与去甲肾上腺素能($\alpha 1$ 受体),多巴胺能(D1和D2受体)和5-羟色胺能(5-HT1A、5-HT2A和5-HT3受体)系统结合,发挥抗抑郁药样作用。多巴胺在大脑的锥体外系系统中充当着去甲肾上腺素和肾上腺素的前体的角色,它在行为调节中起重要作用^[17-18],因此调节多巴胺和多巴胺代谢途径是控制抑郁症的重要手段。此外发现熊果酸(一种源自迷迭香的五环三萜类化合物)可以减少小鼠尾部悬浮试验和强制

游泳试验中的不动时间,它可能通过参与多巴胺代谢途径及调控多巴胺D1和D2受体联合激活协同效应发挥抗抑郁作用^[19]。通过对健康对照组和抑郁症患者的肠道微生物菌群组成研究^[20]发现,抑郁症患者和未患有抑郁症的健康对照组在肠道微生物菌群的种类、数量和构成上存在着显著差异,抑郁症患者的肠道菌群丰度和多样性较低,放线菌门、拟杆菌门和厚壁菌门的丰度较高。

2 蛋白质组学在中药抗抑郁的应用

蛋白质组学技术是一门研究生物样本中蛋白质组成及其变化规律的现代科学。由于抑郁症的病理机制基本不是反馈质变而是反馈量变,所以许多学者认为现今应用蛋白组学技术研究中药抗抑郁的焦点是如何准确而方便地测量蛋白质在个体内丰度或者浓度。蛋白质组学的常见定量方法主要有两大类:一类是基于传统的双向凝胶电泳(two-dimensional gel electrophoresis, 2-DE)及染色技术;另一类则是基于质谱检测技术^[21]。应用相对广泛的双向电泳技术主要是双向荧光差异凝胶电泳(Two-dimensional fluorescence differential gel electrophoresis, 2D-DIGE)^[22-23]。基于质谱的蛋白质定量技术主要分为标记定量和非标记定量,常见

的有同位素标记相对和绝对定量技术(isobaric tags for relative and absolute quantification, iTRAQ)、稳定性同位素标记的氨基酸(stable isotope labelling by Amino Acids, SILAC)和同位素亲和标签(Isotope-coded Affinity Tags, ICAT)等。

蛋白质组学技术广泛应用在中药抗抑郁机制研究中,中药参脂灵治疗抑郁症的蛋白质组学研究结果发现,蛋白 Z 依赖性蛋白酶抑制剂、 α -2-巨球蛋白、载脂蛋白 C-III 等是参脂灵治疗抑郁症的潜在靶点^[24]。一些研究也利用 iTRAQ 蛋白质组学技术研究中药养心氏片对血管性抑郁小鼠海马组织蛋白表达的影响,分析出中药养心氏片能够回调 25 个重要蛋白质,与传递和释放神经递质、传导神经冲动和神经可塑性、氨基酸及能量代谢等过程存在密切联系。中药开心散治疗抑郁症的蛋白质组学结果发现 33 个差异回调蛋白,功能分析进一步揭示这些蛋白与谷氨酸信号传导、突触可塑性、代谢过程、细胞存活过程以及脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)和环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)通路有关,从蛋白水平揭示了开心散抗抑郁的机制^[25]。

Yan 等^[26]提出,中药复方柴胡疏肝散(CSS)通过多个靶点和途径治疗抑郁症,其中可能包括调节 110 个抑郁症相关基因及部分神经递质的释放和传递周期。慢性不可预测的轻度应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)会影响神经内分泌、行为和分子表达,最终导致大鼠抑郁,CSS 可以通过改变海马区 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)和细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK1/2) mRNA 的表达量从而调节 CUMS 大鼠行为^[27-29]。

3 转录组学在中药抗抑郁的应用

转录组学是从整体水平研究细胞中基因转录及其调控规律的学科,不仅能了解细胞、组织或器官基因组的组成和功能、揭示其分子成分,还能了解和预测生物过程机制和疾病发生^[30]。

通过李朝霞等^[31]关于对柴胡类方的辨证分析得知其治疗抑郁症的基本病理基础,抑郁症躯体

症状方面主要以胸胁不适为主,肝气郁结是柴胡方治疗抑郁症的基本病理基础。在实际研究中,常利用 Illumina 高通量测序技术建立慢性不确定性温和应激抑郁小鼠模型(CUMS 模型),将常规药效学实验方法和转录组测序技术(RNA sequencing, RNA-seq)相结合,研究某一特定药物对 CUMS 模型小鼠的干预作用。在赵芳^[32]基于转录组学的柴胡石油醚部位抗抑郁作用机制研究中可以得出 CUMS 造模引起的抑郁症和昼夜节律系统的紊乱相关。柴胡石油醚部位可降低参与昼夜节律的生物钟基因 Npas2 和 Rorc 的过度表达,并调节皮质酮(corticosterone, CORT)和由促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)分泌过多引起的情绪紊乱,通过降低神经活性配体-受体相互作用中的催乳素受体(prolactin receptor, Prlr)的表达起到抗抑郁作用。

4 代谢组学在中药抗抑郁的应用

代谢组学是对生物系统在特定时间点的全部或大量小分子代谢产物进行系统鉴定和量化,如今代谢组学有三个主要平台:气相色谱-质谱联用(GC-MS)、液相色谱-质谱联用(LC-MS)和核磁共振 NMR,平台各有优势和独立覆盖区域,可以单独使用也可组合用于靶向或非靶向代谢组学研究。在组学技术中,基因组学、转录组学和蛋白质组学发展最早,代谢组学是后来发展的一种全新组学技术,可以与其他组学方法结合应用从而探索整个生物系统^[33]。近年来,代谢组学技术被广泛应用于研究抑郁症的发病机制、识别药物靶点、定制药物治疗方案和监测治疗结果,逐渐成为最新颖的组学平台之一^[34-36]。Li 等^[37]使用 GC-MS 研究在 CUMS 大鼠的抑郁行为发展过程中血浆和粪便的代谢是否发生变化,该研究发现在 CUMS 大鼠中粪便代谢首先被改变,并对血浆代谢产生影响,粪便代谢物丰度的改变与抑郁行为和海马区神经递质水平的变化有关,改变的肠道微生物群可能是新型抗抑郁药的治疗靶点。

4.1 能量代谢 抑郁症的重要表现之一是能量代谢紊乱。研究发现^[38]抑郁患者的皮层存在线粒体功能性障碍,提示能量不足,能量代谢紊乱与丙酮酸代谢、糖代谢和三羧酸(tricarboxylic acid,

TCA) 循环有关。Su 等^[39]发现柴胡疏肝散($2.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)通过增加抑郁症大鼠尿道中脯氨酸的水平来激活丙酮酸生物合成,干预能量代谢紊乱以达到抗抑郁目的。注射脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)的小鼠表现出抑郁样行为,LPS 改变的血浆代谢物参与脂蛋白、葡萄糖、肌酸和异亮氨酸的能量代谢,谷氨酸、丝氨酸和 N-乙酰天冬氨酸减少,脑组织中谷氨酰胺增加^[40]。Liu 等^[41]发现抑郁症患者的血浆中的柠檬酸水平显著下降,这证实了抑郁症可能抑制 TCA 循环的发生率,从而引起能量代谢紊乱。

4.2 脂质代谢 在 CORT 诱导的抑郁症大鼠中发现血清载脂蛋白(低密度脂蛋白和极低密度脂蛋白)水平显著升高^[42],表明抑郁症的发生可能与血脂异常有关。Shen 等^[43]研究发现小檗碱是中华山茱萸树皮中的一种生物碱,通过上调海马体中 BDNF 表达改善小鼠皮质酮引起的抑郁样行为。Jangra 等^[44]报道芒果苷是存在于知母根茎中的抗炎 C-葡萄糖基-黄酮,在脂多糖诱导的小鼠模型中发挥显著抗抑郁作用。

4.3 氨基酸代谢 Gao 等^[45]研究表明慢性不可预知温和应激大鼠血浆中色氨酸水平低于正常组,揭示了缺乏色氨酸可能会诱发抑郁症。Bo 等^[46]的研究结果显示和厚朴酚具有明显的抗抑郁样作用,能够改善由 LPS 诱导模型小鼠的抑郁样行为,主要作用机制可能是影响色氨酸代谢,减少色氨酸代谢的关键酶吲哚胺 2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)的表达。近年来氨基酸逐渐成为诊断和医治抑郁症的生物标志物,如谷氨酸和天冬氨酸等参与调控抑郁症病理生理过程^[47-48]。大量研究报告表明中枢神经系统中主要兴奋性神经递质是谷氨酸,人参的活性成分 R_g1 和 R_b1 可以通过不同机制促进谷氨酸释放,降低兴奋性突触后电位和代谢性谷氨酸受体表达,促进星形胶质细胞谷氨酸转运蛋白表达以增加谷氨酸从突触间隙的清除率,从而实现对神经的保护、达到治疗抑郁效果^[49]。

除了上述三种常见的代谢途径外,肠道微生物群代谢、氧化应激反应、神经递质合成和免疫炎症反应也与抑郁症密切相关^[50],这些研究结果不

仅有助于阐明抑郁症病因和发病机制,还可促进对改善抑郁症潜在机制的进一步了解。

5 多组学技术在中药抗抑郁中的联合应用

抑郁症发病机制是多个复杂因素相互作用的结果,多组学技术联合应用有助于对中药中有效成分抗抑郁效果进行分析,多组学整合策略是精神病学个体化医疗的前沿方法之一^[51],可以通过确定早期与成年发病的抑郁障碍特征,精准筛选后续实验验证的生物标志物^[52]。

Grant 等^[53]利用药物基因组学研究网络(PGRN-AMPS)及联合用药改善抑郁预后研究(CO-MED)中采集的数据,整合多组学中多维度信息系统表征早发型与成人发病重性抑郁障碍(major depressive disorder, MDD)。对 PGRN-AMPS 和 CO-MED 均进行了针对抑郁发病年龄的全基因组关联研究(Genome-wide association study, GWAS),然后将基因变异与血浆代谢组学相结合,确定最能区分早期和成人发病 MDD 的生物学特征。Tian 等^[54]结合多组学分析发现慢性社交挫败应激抑郁模型(CSDS 模型)大鼠杏仁核中的谷氨酸代谢出现紊乱及突触可塑性相关信号通路存在失调,鉴定出表达差异显著的 37 种代谢物和 123 种蛋白质。通过 Ingenuity 通路分析软件对差异表达的代谢物和蛋白质进行综合分析,研究发现两个代谢物 N-乙酰-L-天冬氨酸和花生四烯酸,可能成为抑郁症的生物标志物。

6 总结和展望

抑郁症已经成为当今社会常见的精神类疾病,具有病发率高、识别性低、就医率低、治疗率低、复发性高等特点^[55],不仅对患者身心健康构成严重威胁,而且对社会产生重大影响。抑郁症发病机制尚未明确,临床主要通过医生对患者的心理和精神检查进行确诊,缺乏比较客观的检测诊断手段^[56]。筛选与抑郁症相关的生物标志物已经成为抑郁症诊断重要突破口,有助于阐明抑郁症发病的生理病理机制,为抑郁症诊治提供更加客观的依据。随着现代医学和科技发展,基因组学、蛋白质组学、代谢组学、转录组学等新技术、新思路将广泛应用于新的生物标志物筛选实验^[57]。

多组学在中药抗抑郁上的应用具有显著优

势:首先,从多维角度全面认识抑郁症病理机制;其次,筛选出具有代表性的生物标志物为临床抑郁症的诊断和检测提供依据;最后,探索传统中药中有效的抗抑郁成分,为抑郁症治疗提供参考。但是多组学技术依旧存在不足:首先,是人体生理机制复杂,组学技术在实际应用中精准性有待提高;其次,目前研究方法较单一,大多数科学研究仍局限于某一种组学技术;最后,是实验难度大、耗资多、成本高。整合多组学数据有助于加深对生物过程和疾病整体理解,但是单个组学数据存在异质性、数据量大等弊端,分析工具不确定性使得多组学数据的集成和分析成为了一项具有挑战性的任务。由于多组学数据是使用广泛的平台生成,数据存储和格式存在很大的差异,而多组学综合分析工具大多要求数据采用特定格式(主要在 Feature X 样本矩阵中),因此,单个组学的数据往往需要进行数据过滤、系统标准化、去除批次效应和质量检查等预处理^[58]。总的来说,多个组学联合应用是中药抗抑郁研究的必然趋势,也是未来分析研究病症的重要手段。

参考文献

[1] Schwartz LE, Howell KH, Jamison LE. Effect of time since loss on grief, resilience, and depression among bereaved emerging adults[J]. *Death Studies*, 2018, 42(9):537-547.

[2] Yohn CN, Gergues MM, Samuels BA. The role of 5-HT receptors in depression[J]. *Molecular Brain*, 2017, 10(1):28.

[3] Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR) [M]. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2000.

[4] Li GG, Lu Y, He P, et al. Target prediction and activity verification for the antidepressant action of Huangqin (Radix Scutellariae Baicalensis) [J]. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2021, 41(6):845-852.

[5] Yeung WF, Chung KF, Ng KY, et al. A systematic review on the efficacy, safety and types of Chinese herbal medicine for depression[J]. *Journal of Psychiatric Research*, 2014, 57:165-175.

[6] Watanabe CM, Wolfram S, Ader P, et al. The in vivo neuromodulatory effects of the herbal medicine ginkgo biloba [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of*

the United States of America, 2001, 98(12):6577-6580.

[7] Xu ZC, Peters RJ, Weirather J, et al. Full-length transcriptome sequences and splice variants obtained by a combination of sequencing platforms applied to different root tissues of *Salvia miltiorrhiza* and tanshinone biosynthesis[J]. *The Plant Journal: for Cell and Molecular Biology*, 2015, 82(6):951-961.

[8] 乐亮,姜保平,徐江,等. 中药蛋白质组学研究策略[J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(22):4096-4102.

[9] Reymond Sutandy FX, Qian J, Chen CS, et al. Overview of protein microarrays[J]. *Current Protocols in Protein Science*, 2013, 72(1):1-16.

[10] Shiio Y, Aebersold R. Quantitative proteome analysis using isotope-coded affinity tags and mass spectrometry [J]. *Nature Protocols*, 2006, 1:139-145.

[11] Zhang L, Long KL, Wang CX, et al. Effects of Fusu mixture (Wen-Shen-Qian-Yang Method) on sepsis-induced acute respiratory distress syndrome[J]. *Medicine*, 2020, 99(29):e21066.

[12] Qu ZP, Cui J, Harata-Lee Y, et al. Identification of candidate anti-cancer molecular mechanisms of Compound Kushen Injection using functional genomics[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(40):66003-66019.

[13] Tan GG, Liao WT, Dong X, et al. Metabonomic profiles delineate the effect of traditional Chinese medicine Sini Decoction on myocardial infarction in rats [J]. *PLoS One*, 2012, 7(4):e34157.

[14] Wei ZB, Xu C, Liu S, et al. Metabonomics study of the effects of traditional Chinese medicine formula Ermiaw-an on hyperuricemic rats[J]. *Journal of Separation Science*, 2018, 41(2):560-570.

[15] Duan DM, Yang XY, Ya T, et al. Hippocampal gene expression in a rat model of depression after electroacupuncture at the Baihui and Yintang acupoints[J]. *Neural Regeneration Research*, 2014, 9(1):76-83.

[16] Ghasemzadeh Rahbardo M, Hosseinzadeh H. Therapeutic effects of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) and its active constituents on nervous system disorders[J]. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 2020, 23(9):1100-1112.

[17] Peng GJ, Tian JS, Gao XX, et al. Research on the pathological mechanism and drug treatment mechanism of depression[J]. *Current Neuropharmacology*, 2015, 13(4):514-523.

- [18] Machado DG, Bettio LEB, Cunha MP, et al. Antidepressant-like effect of the extract of *Rosmarinus officinalis* in mice; involvement of the monoaminergic system[J]. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2009, 33(4): 642-650.
- [19] Machado DG, Neis VB, Balen GO, et al. Antidepressant-like effect of ursolic acid isolated from *Rosmarinus officinalis* L. in mice; evidence for the involvement of the dopaminergic system[J]. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2012, 103(2): 204-211.
- [20] Zheng P, Zeng B, Zhou C, et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism[J]. *Molecular Psychiatry*, 2016, 21(6): 786-796.
- [21] 刘畅. 生物破乳剂产生菌突变株的破乳性能及环境适应性的强化[D]. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学, 2012.
- [22] 谢秀枝, 王欣, 刘丽华, 等. iTRAQ 技术及其在蛋白质组学中的应用[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2011, 27(7): 616-621.
- [23] 姜楠, 霍海如, 李兰芳, 等. 桂枝汤有效部位 A 对致热大鼠下丘脑蛋白质组双向电泳分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2004, 10(3): 14-17.
- [24] Chen C, Hu Y, Dong XZ, et al. Proteomic analysis of the antidepressant effects of Shen-Zhi-ling in depressed patients; identification of proteins associated with platelet activation and lipid metabolism[J]. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 2018, 38(5): 1123-1135.
- [25] 高耀. 基于多组学和网络药理学的逍遥散抗抑郁作用机制整合研究[D]. 太原: 山西大学, 2021.
- [26] Yan LJ, Xu X, He ZY, et al. Antidepressant-like effects and cognitive enhancement of coadministration of Chaihu Shugan San and fluoxetine; dependent on the BDNF-ERK-CREB signaling pathway in the hippocampus and frontal cortex[J]. *BioMed Research International*, 2020, 2020: 2794263.
- [27] Li YH, Zhang CH, Wang SE, et al. Effects of Chaihu Shugan San on behavior and plasma levels of corticotropin releasing hormone and adrenocorticotrophic hormone of rats with chronic mild unpredicted stress depression[J]. *Journal of Chinese Integrative Medicine*, 2009, 7(11): 1073-1077.
- [28] Li YH, Zhang CH, Qiu J, et al. Antidepressant-like effects of Chaihu-Shugan-San via SAPK/JNK signal transduction in rat models of depression[J]. *Pharmacognosy Magazine*, 2014, 10(39): 271-277.
- [29] Wang SE, Hu SY, Zhang CH, et al. Effect of Chaihu Shugan San and its components on expression of ERK1/2 mRNA in the hippocampus of rats with chronic mild unpredicted stress depression[J]. *Journal of Central South University Medical Sciences*, 2011, 36(2): 93-100.
- [30] Wang Z, Gerstein M, Snyder M. RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics[J]. *Nature Reviews Genetics*, 2009, 10: 57-63.
- [31] 李朝霞, 瞿融. 柴胡类方治疗抑郁症方证分析[J]. *光明中医*, 2011, 26(6): 1277-1278.
- [32] 赵芳. 基于转录组学的柴胡石油醚部位抗抑郁作用机制研究[D]. 太原: 山西大学, 2018.
- [33] Rochfort S. Metabolomics reviewed: a new “omics” platform technology for systems biology and implications for natural products research[J]. *Journal of Natural Products*, 2005, 68(12): 1813-1820.
- [34] Wishart DS. Emerging applications of metabolomics in drug discovery and precision medicine[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2016, 15: 473-484.
- [35] Nicholson JK, Lindon JC, Holmes E. ‘Metabonomics’: understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data[J]. *Xenobiotica; the Fate of Foreign Compounds in Biological Systems*, 1999, 29(11): 1181-1189.
- [36] Tang HR, Wang YL. Metabonomics: a revolution in progress[J]. *Progress In Biochemistry and Biophysics*, 2006, 33(5): 401-407.
- [37] Li JG, Jia XY, Wang C, et al. Altered gut metabolome contributes to depression-like behaviors in rats exposed to chronic unpredictable mild stress[J]. *Translational Psychiatry*, 2019, 9: 40.
- [38] Abdallah CG, Jiang LH, De Feyter HM, et al. Glutamate metabolism in major depressive disorder[J]. *The American Journal of Psychiatry*, 2014, 171(12): 1320-1327.
- [39] Su ZH, Li SQ, Zou GA, et al. Urinary metabonomics study of anti-depressive effect of Chaihu-Shu-Gan-San on an experimental model of depression induced by chronic variable stress in rats[J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2011, 55(3): 533-539.
- [40] Chan SY, Probert F, Radford-Smith DE, et al. Post-inflammatory behavioural despair in male mice is associated with reduced cortical glutamate-glutamine ratios, and cir-

- culating lipid and energy metabolites[J]. Scientific Reports,2020,10:16857.
- [41] Liu CC, Wu YF, Feng GM, et al. Plasma-metabolite-biomarkers for the therapeutic response in depressed patients by the traditional Chinese medicine formula Xiaoyaosan; a 1H NMR-based metabolomics approach[J]. Journal of Affective Disorders,2015,185:156-163.
- [42] Gong MJ, Han B, Wang SM, et al. Icarin reverses corticosterone-induced depression-like behavior, decrease in hippocampal brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and metabolic network disturbances revealed by NMR-based metabolomics in rats[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis,2016,123:63-73.
- [43] Shen JD, Ma LG, Hu CY, et al. Berberine up-regulates the BDNF expression in hippocampus and attenuates corticosterone-induced depressive-like behavior in mice[J]. Neuroscience Letters,2016,614:77-82.
- [44] Jangra A, Lukhi MM, Sulakhiya K, et al. Protective effect of mangiferin against lipopolysaccharide-induced depressive and anxiety-like behaviour in mice[J]. European Journal of Pharmacology,2014,740:337-345.
- [45] Gao XX, Zheng XY, Li ZY, et al. Metabonomic study on chronic unpredictable mild stress and intervention effects of Xiaoyaosan in rats using gas chromatography coupled with mass spectrometry[J]. Journal of Ethnopharmacology,2011,137(1):690-699.
- [46] Zhang B, Wang PP, Hu KL, et al. Antidepressant-like effect and mechanism of action of honokiol on the mouse lipopolysaccharide (LPS) depression model[J]. Molecules,2019,24(11):2035.
- [47] Murrough JW, Abdallah CG, Mathew SJ. Targeting glutamate signalling in depression: progress and prospects[J]. Nature Reviews Drug Discovery,2017,16:472-486.
- [48] Reynolds LM, Reynolds GP. Differential regional N-acetylaspartate deficits in postmortem brain in schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder[J]. Journal of Psychiatric Research,2011,45(1):54-59.
- [49] Liu Y, Wang S, Kan J, et al. Chinese herbal medicine interventions in neurological disorder therapeutics by regulating glutamate signaling[J]. Current Neuropharmacology,2020,18(4):260-276.
- [50] Xiong ZL, Yang J, Huang Y, et al. Serum metabolomics study of anti-depressive effect of Xiao-Chai-Hu-Tang on rat model of chronic unpredictable mild stress[J]. Journal of Chromatography B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences,2016,1029/1030:28-35.
- [51] Barabási AL, Gulbahce N, Loscalzo J. Network medicine: a network-based approach to human disease[J]. Nature Reviews Genetics,2011,12:56-68.
- [52] Uppal K, Ma CY, Go YM, et al. xMWAS: a data-driven integration and differential network analysis tool[J]. Bioinformatics,2018,34(4):701-702.
- [53] Grant CW, Barreto EF, Kumar R, et al. Multi-omics characterization of early- and adult-onset major depressive disorder[J]. Journal of Personalized Medicine,2022,12(3):412.
- [54] Tian T, Mao Q, Xie J, et al. Multi-omics data reveals the disturbance of glycerophospholipid metabolism caused by disordered gut microbiota in depressed mice[J]. Journal of Advanced Research,2022,39:135-145.
- [55] 秦娟娟,刘振华,梁艳,等. 5-羟色胺及其受体与抑郁症[J]. 国际药学研究杂志,2012,39(5):409-413.
- [56] 杨钦焱,周敏,罗春琼,等. 抑郁症的诊断研究进展[J]. 国际精神病学杂志,2014,41(2):100-102.
- [57] 朱立静,孙冰婷,宗阳,等. 抑郁症组学生物标志物的研究进展[J]. 中国医院药学杂志,2016,36(23):2131-2134.
- [58] Subramanian I, Verma S, Kumar S, et al. Multi-omics data integration, interpretation, and its application[J]. Bioinformatics and Biology Insights,2020,14:1177932219899051.

(修回日期:2023-09-14 编辑:蒲瑞生)