·论　著·

基于网络药理学和实验研究探讨归脾汤合甘麦大枣汤抗抑郁作用机制

陈梦静，周炳文，楼烨亮

【摘要】**目的**　通过网络药理学、分子对接及动物实验，探究归脾汤合甘麦大枣汤抗抑郁的靶点与机制。**方法**　通过TCMSP数据库与分析平台获取归脾汤合甘麦大枣汤中各药物的活性成分及作用靶点，检索GeneCards、DrugBank和TTD数据库获取抑郁靶点，交集后构建“活性成分-交集靶点”网络；利用STRING及Cytoscape构建蛋白质-蛋白质相互作用（PPI）网络，进行GO和KEGG富集；采用AutoDock Vina进行分子对接。建立慢性不可预知轻度应激抑郁（CUMS）小鼠模型进行验证。**结果**　获得316个活性成分、1 550个抑郁靶点，交集153个；关键活性成分5个（甘氨酸、槲皮素，7-O-甲基-异微凸剑叶莎醇、大豆苷元和山柰酚），核心靶点10个（*AKT1*、*ALB*、*INS*、*IL-6*、*IL-1β*、*EGFR*、*CASP3*、*PTGS2*、*ESR1*、*CTNNB1*）。GO涉及MAPK调控、基因表达等；KEGG富集于PI3K-Akt、IL-17、TNF、HIF-1信号通路。分子对接显示4种活性成分与PTGS2结合最强（结合能＜−5 kcal/mol）。动物实验证实归脾汤合甘麦大枣汤可改善抑郁行为，抑制海马炎症因子，下调PTGS2表达（均$P<0.05$）。**结论**　归脾汤合甘麦大枣汤通过多成分、多靶点、多通路抗抑郁，机制与PTGS2介导的神经炎症调控相关。

【关键词】　归脾汤合甘麦大枣汤；抑郁症；网络药理学；分子对接；PTGS2
DOI:10.3969/j.issn.1671-0800.2026.06.003
【中图分类号】　R749.4　　【文献标志码】　A　　【文章编号】　1671-0800(2026)06-0589-06

Investigating the antidepressant mechanism of Guipi Decoction combined with Ganmaidazao Decoction based on network pharmacology and experimental research

Chen Mengjing[1], Zhou Bingwen[2], Lou Yeliang[3] (1. The Second Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, 31000 Hangzhou, Zhejiang, China; 2.Nanjing Hospital of Traditional Chinese Medicine; 3. Lishui People's Hospital)

【**Abstract**】**Objective**　To explore the anti-depression targets and mechanisms of Gupi Decoction and Ganmaidazao Decoction through network pharmacology, molecular docking and animal experiments. **Methods**　TCMSP was used to obtain the active ingredients and targets, GeneCards, DrugBank and TTD were used to obtain the depression targets, and then the “component-target” network was constructed. PPI network was constructed by STRING and Cytoscape, and GO/KEGG enrichment was performed by DAVID; AutoDock Vina for molecular docking; The CUMS(chronic unpredictable mild stress, CUMS) mouse model was established for verification. **Results**　A total of 316 active ingredients, 1 550 depression targets and 153 intersections were obtained. 5 key ingredients (GLY, quercetin, 7-O-methylisomucronulatol, daidzein, kaempferol), 10 core targets (AKT1, ALB, INS, IL-6, IL-1β, EGFR, CASP3, PTGS2, ESR1, CTNNB1). GO is involved in MAPK regulation and gene expression. KEGG was enriched in PI3K-Akt, IL-17, TNF and HIF-1 pathways. Molecular docking showed that 4 components had the strongest binding to PTGS2 (binding energy ＜−5 kcal/mol). Animal experiments confirmed that the recipe improved depressive behavior, inhibited hippocampal inflammatory factors, and down-regulated the expression of PTGS2(all $P<0.05$). **Conclusions**　Gupi Decoction and Ganmaidazao Decoction can inhibit depression through multi-components, multi-targets and multi-pathways, and the mechanism is related to the regulation of neuroinflammation mediated by PTGS2.

【**Key words**】　Guipi Decoction combined with Ganmaidazao Decoction; Depression; Network Pharmacology; Molecular Docking; PTGS2

[Modern Practical Medicine,2026,38(6):589-594]

基金项目：　浙江省医药卫生科技项目（2023KY879）；浙江省中医药科技项目（2023ZR097）

作者单位：　310000 杭州，浙江中医药大学附属第二医院（陈梦静）；南京市中医院（周炳文）；丽水市人民医院（楼烨亮）
通信作者：　楼烨亮，Email：1263144134@qq.com

抑郁症是严重损害社会功能的疾病，以心境低落为核心，伴兴趣减退、食欲下降、愧疚感及自杀意念，全球疾病负担排名第三[1]。我国抑郁障碍终生患病率 6.8%，预测 2030 年将升至首位疾病负担[2]。目前抑郁症一线治疗以选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂（selective serotonin reuptake inhibitors，SSRIs）等药物治疗为主，但存在起效延迟、副作用明显、个体反应差异大及不规范使用等局限。归脾汤首载于宋代《济生方》[3]，由人参、龙眼肉、白术、黄芪炒、当归、白茯苓、远志和酸枣仁炒各 1 钱，木香 5 分，炙甘草 3 分组成，功效益气补血、健脾养心，用于心脾气血两虚之抑郁、失眠。其改善抑郁的机制涉及神经可塑性、代谢及肠道菌群[4-7]。甘麦大枣汤出自《金匮要略》，由炙甘草 3 两、大枣 10 枚、小麦 1 升组成，功效养心安神、和中缓急，为脏躁所致情绪低落、悲伤欲哭之代表方，抗抑郁疗效确切，不良反应少，并能通过调节肠道菌群发挥作用[8-10]。二者均为治疗抑郁症核心方剂[11-13]。基于二者的协同作用，本研究将两方合用，通过网络药理学系统分析抗抑郁靶点，并结合分子对接及动物实验进行验证，以期为临床应用提供科学依据，现报道如下。

1　资料与方法

1.1　网络药理学分析

1.1.1　主要成分及靶点预测　通过 TCMSP 数据库与分析平台（https://www.tcmsp-e.com/tcmsp.php）检索组方中各药物的主要活性成分及作用靶点，汇总后获得组方主要活性成分作用靶点合集。

1.1.2　抑郁症治疗靶点的筛选　以“depression”或“depressed”为关键词，检索 GeneCards 数据库（https://www.genecards.org/）、DrugBank 数据库（https://go.drugbank.com/）和 TTD 数据库（http://db. idrblab.net/ttd/），获取靶点并去重，得到抑郁症治疗靶点合集。

1.1.3　活性成分-抑郁靶点网络的构建　运用 Funrich 映射活性成分靶点与抑郁靶点，获取共同靶点并绘制 Venn 图；将数据导入 Cytoscape 构建活性成分-抑郁靶点网络。利用 STRING 数据库（http://string-db.org）进行蛋白质-蛋白质相互作用（protein-protein interaction，PPI）分析，下载 TSV 文件导入 Cytoscape，经 Cytohubba 拓扑分析构建 PPI 网络。

1.1.4　GO 和 KEGG 富集分析　将 1.1.3 中取得的交集基因导入 DAVID 数据库（https://davidbioinformatics.nih.gov/tools.jsp），限定物种“Homo sapiens”，$P<0.05$，进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析，利用微生信平台绘制 GO 富集分析气泡图、KEGG 通路富集分析气泡图及 KEGG 二级分类汇总图。

1.1.5　分子对接　从 PDB 数据库（https://www.rcsb.org/）下载关键靶点蛋白晶体结构，经去水、去配体、加氢预处理作为受体；从 PubChem 数据库获取活性成分 3D 结构，用 Chem3D 优化为最低能量构象作为配体。采用 AutoDock Vina 半柔性对接，结合能＜−5.0 kcal/mol 为标准，用 Discovery Studio 3.6 对排名靠前的对接结果进行可视化。

1.2　动物实验验证

1.2.1　药物　归脾汤合甘麦大枣汤组方为人参、龙眼肉、白术、炒黄芪、当归、白茯苓、远志、炒酸枣仁各 6 g，木香 3 g，炙甘草 9 g，大枣 10 枚和小麦 15 g，水煎浓缩至 1 g/ml。阳性对照为盐酸氟西汀胶囊（江西施美药业股份有限公司，国药准字：H20249562）。

1.2.2　动物　雄性 C57BL/6J 小鼠，6 ～ 8 周龄，SPF 级，体质量（18±2）g，购自浙江中医药大学实验动物中心[动物使用许可证：SYXK（浙）2021-0012]，饲养于温控（22 ～ 25 ℃）、湿度 50%～ 70%、12 h 光暗循环环境，自由饮食饮水，适应性喂养 1 周后实验。所有操作经动物伦理委员会批准（终审编号：IACUC-202507-23）。

1.2.3　主要试剂与仪器　白介素-1β（interleukin-1 beta，IL-1β）、肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-alpha，TNF-α）、白介素-6（interleukin-6，IL-6）、白介素-10（interleukin-10，IL-10）和脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）的酶联免疫吸附测定（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）试剂盒购自上海碧云天生物技术股份有限公司，一抗前列腺素内过氧化物合酶 2（prostaglandin-endoperoxide synthase 2，PTGS2）购自 Proteintech 公司，β-actin 购自杭州弗德生物科技有限公司，5-羟色胺（5-hydroxytryptamine，5-HT）试剂盒购自生工生物工程（上海）股份有限公司，去甲肾上腺素（norepinephrine，NE）试剂盒购自生工生物工程（上海）股份有限公司。Power Wave X340 BIO-TEK 酶标仪购自美国 BIO-TEK，1645050 型 Western blot 电泳仪、1704150 型 Western

blot 转膜仪购自美国 Bio-Rad 公司，抑郁行为学自动视频追踪系统购自 Techman Instrument 公司。

1.2.4　造模、分组与给药　将小鼠随机分为正常组、模型组、归脾汤合甘麦大枣汤高中低（19.44、9.72、4.86 g・kg^{-1}・d^{-1}）剂量组及氟西汀组（2.6 mg/kg）6 组，每组 6 只。除正常组外，其余各组均接受为期 9 周的慢性不可预知轻度应激抑郁（chronic unpredictable mild stress，CUMS）造模，每日随机给予 1 种应激源（包括昼夜颠倒、足底电击、束缚、饮食剥夺、冰水游泳、夹尾及湿垫料等），同种应激源连续 3 d 内不重复。自造模第 1 天起，各组每日灌胃给药 0.2 mL，各剂量组给予相应药液，正常组和模型组给予等量 0.9%氯化钠注射液，连续给药 9 周。

1.2.5　行为学实验　造模完成后，进行行为学实验。旷场实验（open field test，OFT）：小鼠先适应 30 min，放入箱体中央，记录 5 min 内运动总路程和中央运动时间。悬尾实验（tail suspension test，TST）：尾端固定于距地 30 cm 处悬垂 5 min，记录不动时间（身体静止无挣扎）。强迫游泳实验（forced swimming test，FST）：先训练 5 min，24 h 后测试 6 min，记 录后 5 min 不动时间（头部仅轻微移动）。蔗糖偏好试验（sucrose preference test，SPT）：适应 2 d 后禁水 12 h，给予 1%蔗糖溶液和水，12 h 后计算蔗糖消耗百分比。行为学实验后取正常组、模拟组，归脾汤合甘麦大枣汤中、高剂量组小鼠海马组织，液氮速冻，−80 ℃保存。

1.2.6　蛋白质印迹（Western blot）检测　海马组织于冰浴裂解液中匀浆，4 ℃，12 000×g 离心 5 min 取上清，BCA 法检测蛋白定量，取 40 μg 上样。经 SDS-PAGE 电泳后湿转至甲醇活化的 PVDF 膜。5% BSA 封闭 2 h，PTGS2 及β-actin 一抗 4 ℃孵育过夜，二抗室温避光 1 h，近红外荧光扫描，Alpha 软件定量条带灰度，以β-actin 为内参计算相对表达量。

1.2.7　炎症因子测定　海马组织剪碎后加 PBS 研磨，离心取上清，ELISA 法检测 IL-1β、TNF-α、IL-6、IL-10、LPS、5-HT 及 NE 含量，酶标仪 450 nm 测 OD 值，通过标准曲线计算各因子浓度。

1.3　统计方法　采用 GraphPad Prism 10.1.2 统计软件进行分析。计量资料以均数±标准差表示，多组间比较采用方差分析，两两比较采用 t 检验。$P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　网络药理学实验结果

2.1.1　活性成分及靶点　共获得活性成分 316 个，去除重复靶点后共得到 365 个标准基因靶点的活性成分靶点合集，见图 1。

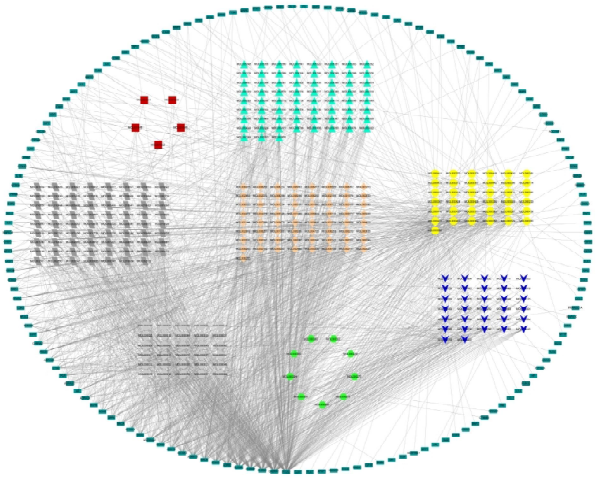
2.1.2　抑郁症治疗靶点及“活性成分-交集靶点”网络　共获得 1 550 个抑郁症靶点，与活性成分共同靶点 153 个。“活性成分-抑郁靶点”网络含 469 个节点和 1 690 条边，按度值排序，排名前 5 的成分为甘氨酸、槲皮素，7-O-甲基-异微凸剑叶莎醇、大豆苷元和山柰酚，绘制核心网络，提示其为组方抗抑郁的关键活性成分（图 2）。

2.1.3　PPI 网络及核心靶点　构建的 PPI 网络含 153 节点，2 401 条边；经 CytoNCA 两轮筛选（DC ＞ 31.38，BC ＞ 23.56）获得 18 个核心节点（153 条边），其中 *AKT1*、*ALB*、*INS*、*IL6*、*IL-1β*、*EGFR*、*CASP3*、*PTGS2*、*ESR1* 及 *CTNNB1* 度值最高，为抗抑郁的核心靶点，见图 3。

2.1.4　GO 与 KEGG 通路富集　GO 功能富集共获得 624 条生物学过程，其中生物过程 439 条、细胞组



图 1　归脾汤合甘麦大枣汤活性成分靶点合集



注：浅灰色圆形为白术，橘色菱形为当归，绿色六边形为茯苓，黄色八边形为黄芪，深灰色平行四边形为木香，天蓝色三角形为人参，深红色方形为酸枣仁，蓝色箭头为交集成分，墨绿色长方形为基因靶点

图 2　归脾汤合甘麦大枣汤活性成分治疗抑郁症的靶点网络图

分 80 条及分子功能 150 条，取各排名前 10 的条目绘制气泡图，见图 4A。

KEGG 富集得到 156 条通路，排名前 20 的通路涉及 PI3K-Akt、IL-17、TNF 及 HIF-1 等，与能量代谢、信号转导、神经及消化系统等相关，见图 4B ～ C。

2.1.5　分子对接　以 5 个关键活性成分为配体，与 10 个核心靶点进行分子对接。除甘氨酸外，其余成分与靶点结合能均＜−5 kcal/mol，且 4 种活性成分均与 PTGS2 结合最强，可视化结果见图 5 ～ 6。

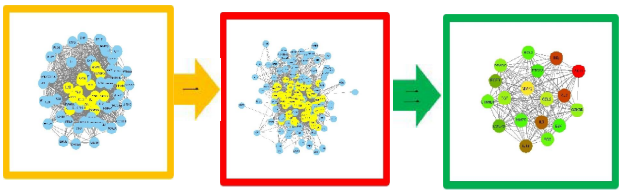
2.2　动物实验

2.2.1　各组行为学及 5-HT、NE 含量比较　与正常组相比，模型组小鼠糖水偏好率降低，悬尾和强迫游泳不动时间增加，旷场运动总路程及中央时间减少（均 $P < 0.05$）。中剂量组、高剂量组、氟西汀组不同程度逆转上述行为学指标（均 $P < 0.05$）。模型组海马组织中 5-HT、NE 含量低于正常组（均 $P < 0.05$），中剂量组、高剂量组均高于模型组（均 $P < 0.05$），见图 7。

2.2.2　各组炎症因子及 PTGS2 表达水平比较　与正常组相比，模型组海马组织中 LPS、TNF-α、IL-1β、IL-6 及 PTGS2 显著升高，IL-10 降低（均 $P < 0.05$）；中剂量组、高剂量组 LPS、TNF-α、IL-1β、IL-6 及 PTGS2 水平有不同程度改善（均 $P < 0.05$），对 IL-10 影响不显著，见图 8。

3　讨论

本研究揭示归脾汤合甘麦大枣汤通过调节

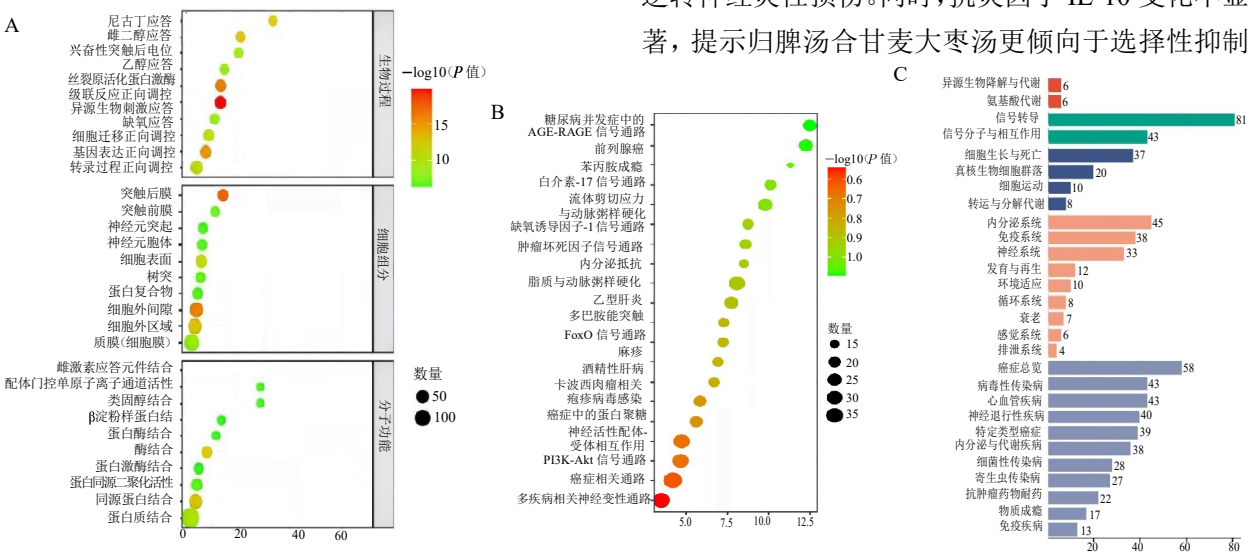


注：第一步筛选：DC ＞ 31.38，第二步筛选：BC ＞ 23.56；最后一张图代表 DC ＞ 5.75 和 BC ＞ 8.88 筛选后的结果

图 3　网络拓扑分析

PTGS2 介导的神经炎症通路发挥抗抑郁作用，体现了中药复方“多成分、多靶点”的特点。网络药理学筛选出关键活性成分槲皮素、山柰酚、大豆苷元等，与核心靶点 PTGS2 具有较强结合亲和力，且已被报道具有神经保护和抗抑郁活性[14]。PPI 及 KEGG 分析显示，AKT1、IL-6、IL-1β、PTGS2 等核心靶点，PI3K-Akt、TNF 及 IL-17 等主要信号通路，提示归脾汤合甘麦大枣汤可能通过系统性调控神经营养与神经炎症平衡重建神经稳态，与“神经炎症-神经营养失衡”假说契合。

动物实验证实，归脾汤合甘麦大枣汤能显著改善 CUMS 小鼠抑郁样行为，升高海马 5-HT、NE 水平。PTGS2 是花生四烯酸代谢产生 PGE2 的关键限速酶，慢性应激可上调海马 PTGS2 表达，激活 NLRP3 炎症小体，释放 IL-1β、IL-6、TNF-α等促炎因子，损伤神经元并干扰 5-HT 合成[15]。本研究发现，归脾汤合甘麦大枣汤可显著抑制 CUMS 小鼠海马 PTGS2 蛋白表达，并同步降低 LPS、TNF-α、IL-1β和 IL-6 水平，这表明其通过阻断 PTGS2 下游炎症级联逆转神经炎性损伤。同时，抗炎因子 IL-10 变化不显著，提示归脾汤合甘麦大枣汤更倾向于选择性抑制



注：A 为 GO 富集分析；B 为 KEGG 气泡图；C 为 KEGG 通路二级分类图，红色为代谢，青绿色为环境信息处理，深蓝色为细胞过程，浅橙红色为有机体系统

图 4　归脾汤合甘麦大枣汤活性成分治疗抑郁潜在作用靶点的 GO 和 KEGG 富集分析

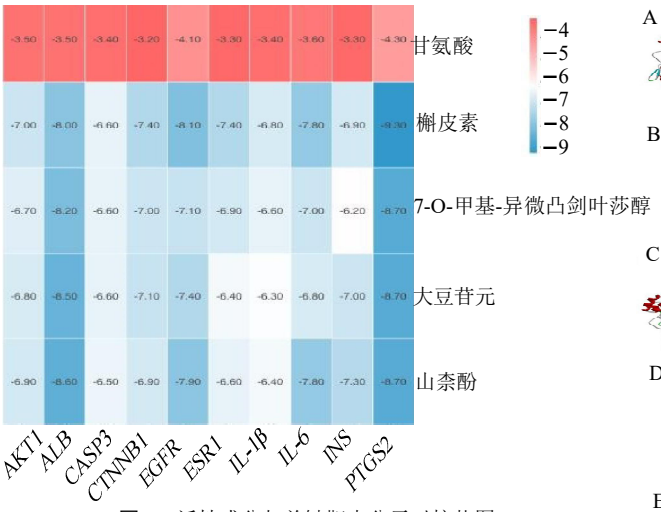
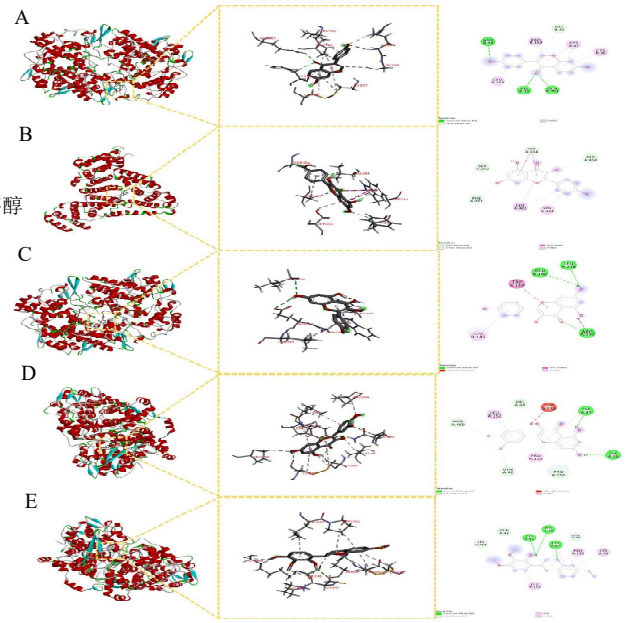


图 5　活性成分与关键靶点分子对接热图



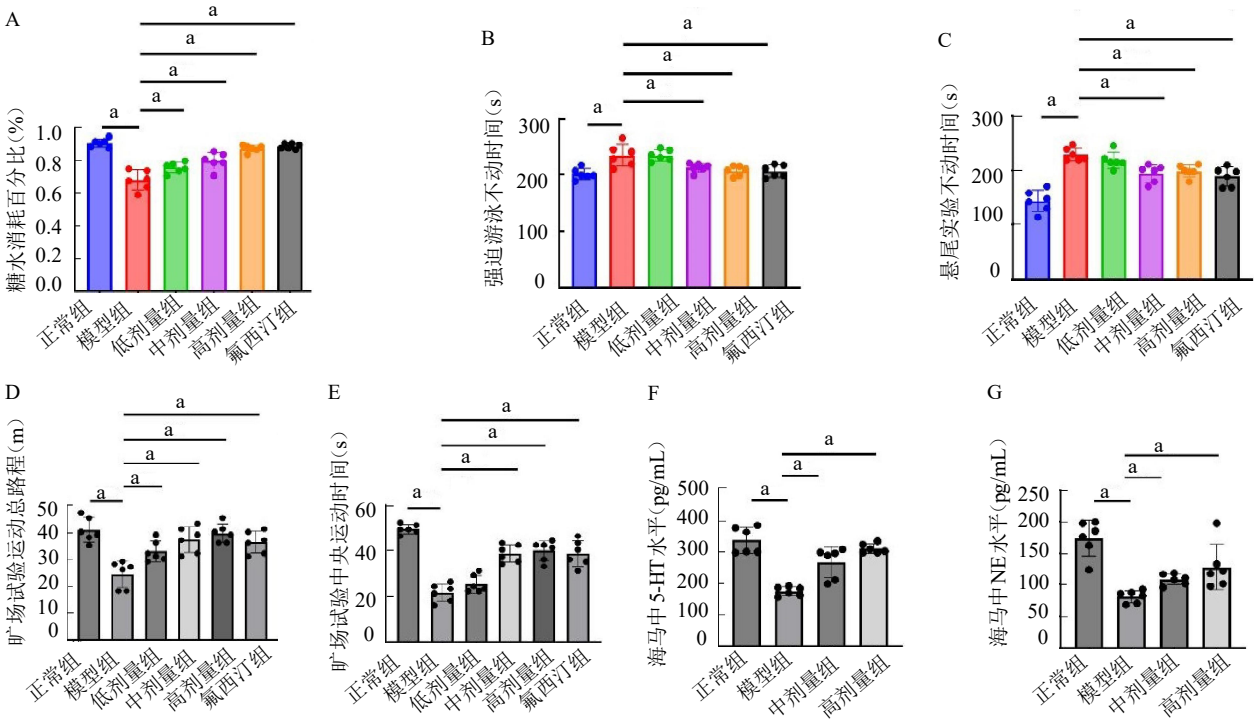
注：A 为大豆苷元-*PTGS2* 对接模式，B 为山柰酚-*ALB* 对接模式，C 为山柰酚-*PTGS2* 对接模式，D 为槲皮素-*PTGS2* 对接模式，E 为 7-O-甲基-异微凸剑叶莎醇-*PTGS2* 对接模式

图 6　分子对接结果示意图

促炎因子而非增强抗炎因子，为精准免疫调节提供了参考[16-18]。

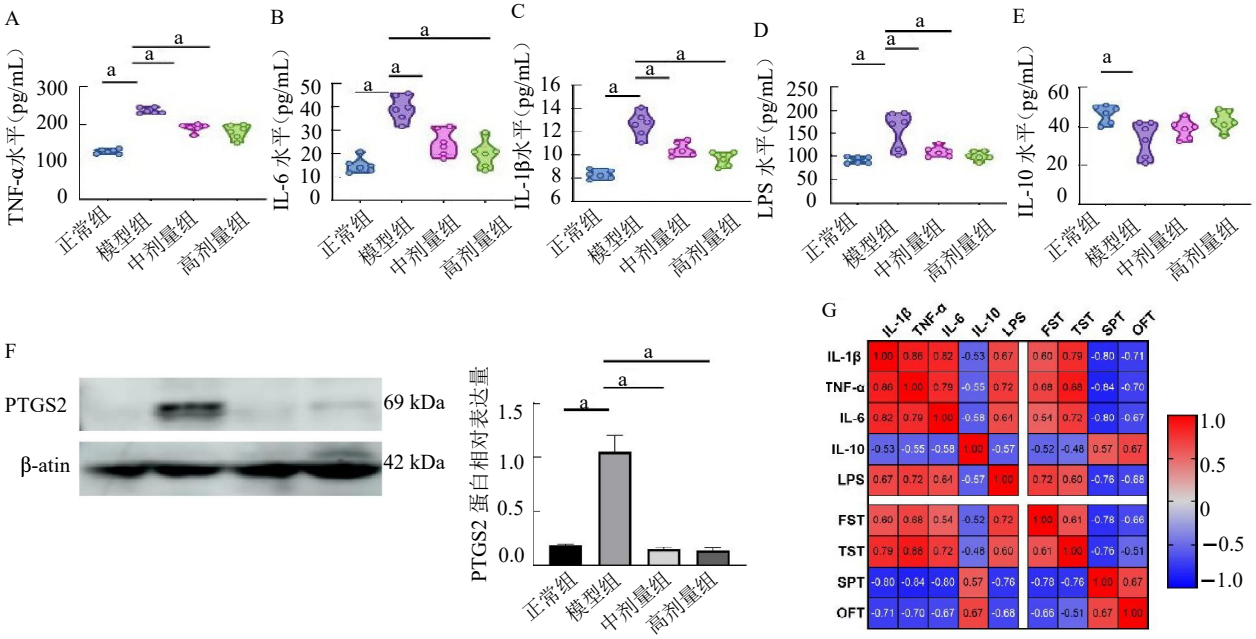
本研究仍存在一定局限性，网络药理学仅聚焦 PTGS2，其他潜在路径也可能参与协同；分子对接提示亲和力需经体内外实验验证单体药效及生物利用度；抑郁症涉及前额叶、杏仁核等多脑区环路，后续应拓展至多脑区网络研究。此外，复方质量控制、给药途径等影响因素需进一步规范。

综上所述，归脾汤合甘麦大枣汤通过抑制海马 PTGS2 表达、降低神经炎症，有效改善 CUMS 小鼠抑郁样行为。本研究不仅为归脾汤合甘麦大枣汤临床应用提供实验依据，也展示了“预测-验证”的中药复方研究新模式。未来将聚焦入脑活性成分筛选及基因敲除模型，深入解析 PTGS2 上调诱导神经元凋亡的具体通路，为抗抑郁新药开发提供线索。



注：A 为蔗糖偏好试验结果，B 为强迫游泳试验结果，C 为悬尾实验结果，D 为旷场试验小鼠运动总路程，E 为旷场试验小鼠中央运动时间，F 为小鼠海马中 5-羟色胺（5-HT）水平，G 为小鼠海马中去甲肾上腺素（NE）水平，a$P < 0.05$

图 7　归脾汤合甘麦大枣汤干预对抑郁模型小鼠行为学的影响



注：A 为海马中肿瘤坏死因子-α（TNF-α）水平。B 为海马中白介素（IL）-6 水平。C 为海马中白介素-1β水平。D 为海马中脂多糖（LPS）水平。E 为海马中 IL-10 水平。F 为小鼠海马中 PTGS2 蛋白表达水平。G 为海马炎症因子与抑郁行为学表型相关性。a$P < 0.05$

图 8　归脾汤合甘麦大枣汤对海马组织中炎症因子及前列腺素内过氧化物合酶 2（PTGS2）的影响

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明　陈梦静：酝酿和设计实验，实施研究，采集数据，分析/解释数据，起草文章，统计分析，获取研究经费，支持性贡献；周炳文：实施研究，采集数据，起草文章，对文章的知识性内容作批评性审阅，统计分析；楼烨亮：酝酿和设计实验，采集数据，分析/解释数据，起草文章，统计分析

参　考　文　献

[1]　Barnett R. Depression[J]. Lancet, 2019, 393(10186): 2113.

[2]　Murray C J L, Lopez A D. Measuring the global burden of disease [J]. N Engl J Med, 2013, 369(5): 448-457.

[3]　严用和.济生方[M].影印本.北京:人民卫生出版社,1956.

[4]　张晓美.归脾汤治疗不寐合并焦虑抑郁临床观察[J].中国中医药现代远程教育,2021,19(4):94-96.

[5]　王晓歌,周斌.归脾汤联合中医情志护理对成人抑郁症患者血清5-羟色胺和去甲肾上腺素水平的影响[J].河南中医,2019,39(8):1213-1216.

[6]　姜洋,王燕萍,刘雪珍,等.基于高通量测序技术研究归脾汤对心脾两虚型轻度阿尔茨海默病患者肠道菌群多样性的影响 [J]. 新中医,2021,53(1):17-22.

[7]　陈丽媛. 归脾汤防治抑郁样行为的作用及其基于网络药理学的机制研究[D].济南:山东中医药大学,2021.

[8]　庄红艳,贾竑晓,刘杰,等.甘麦大枣汤干预多种抑郁症的疗效及药理探究[J].世界中医药,2019,14(7):1907-1910,1914.

[9]　黄姗,杨昆鹏,万飞,等.甘麦大枣汤合归脾汤加减对 PSD(心脾两虚证)的疗效及肠道菌群变化[J].中国微生态学杂志,2020,32(10):1173-1176,1181.

[10] 郑劼,许一凡,陈艳燕,等.甘麦大枣汤联合氟西汀通过调控肠道菌群改善慢性应激小鼠抑郁症状的研究[J].南京中医药大学学报,2020,36(5):667-674.

[11] Peihao H, Yili Z, Xiaoming Z, et al. Study on the prescriptions rule in the treatment of depression with traditional Chinese medicine [J]. Pharmacology and Clinic of traditional Chinese medicine, 2020, 36(6): 210-215.

[12] Hong C, Chen L B, Kong W Y, et al. Behavioral and neurochemical changes in rats with recurrent depression induced by chronic unpredictable stress[J]. Neuro Endocrinol Lett, 2021, 42(6): 387-394.

[13] Niu M, Zhang S Q, Zhang B, et al. Interpretation of network pharmacology evaluation method guidance[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(14): 4119-4129.

[14] Chen T, Zeng M T, Xiong L J, et al. Enhancing the antidepressant efficacy of quercetin *via* brain-targeted lipid nanocarriers: Fabrication, characterization, and evaluation[J]. Int J Nanomedicine, 2025, 20: 15793-15811.

[15] Chen Y, Yang S Q, Shi H H, et al. Molecular mechanisms underlying apple extract ameliorates depression-incident cognitive dysfunction based on network pharmacology[J]. Food Sci Nutr, 2025, 13(6): e70408.

[16] Fries G R, Saldana V A, Finnstein J, et al. Molecular pathways of major depressive disorder converge on the synapse[J]. Mol Psychiatry, 2023, 28(1): 284-297.

[17] Li Y, Zhan B, Zhuang X, et al. Microglial Pdcd4 deficiency mitigates neuroinflammation-associated depression via facilitating Daxx mediated PPARγ/IL-10 signaling[J]. J Neuroinflammation, 2024, 21(1): 143.

[18] Liu B, Dong K, Zhao Y, et al. Depletion of MGO or its derivatives ameliorate CUMS-induced neuroinflammation[J]. Cells, 2025, 14(6): 397.

收稿日期：2026-01-20

（本文编辑：孙海儿）