山西大学学报(自然科学版)49(4):607—623,2026
Journal of Shanxi University(Nat. Sci. Ed.)

DOI:10.13451/j.sxu.ns.2026010

血清药物化学与网络药理学解析开心散“异病同治”作用机制

温朝怡[1,2],肖强[1,2],刘剑[1,2],李慧[1,2,3],杨洪军[4],陈聪聪[1,2*]

(1.中国中医科学院 中医药健康产业研究所,中药药理江西省重点实验室,江西 南昌 330115;
2.江西中医药健康产业研究院,江西 南昌 330115;
3.中国中医科学院中药研究所,北京 100700;
4.中国中医科学院医学实验中心,北京 100700)

摘 要:本文整合超高效液相色谱串联四极杆飞行时间质谱(Ultra-High Performance L iquid Chromatography-Quadrupole Time-of-Flight Mass Spectrometry,UHPLC/Q-TOF-MS)、网络药理学与分子对接方法,探讨开心散治疗抑郁症共病认知障碍的潜在作用机制。首先采用UHPLC/Q-TOF-MS技术鉴定开心散的化学成分及其在大鼠体内的血中移行成分,结合中药系统药理学数据库与分析平台筛选活性成分,共同构建开心散的潜在活性成分库。通过GeneCards、DrugBank等数据库获取抑郁症与认知功能障碍的共同作用靶点,利用Cytoscape 3.9.1构建“成分-疾病-靶点”调控网络。借助基因/蛋白质相互作用检索工具数据库(Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins,STRING)构建蛋白质-蛋白质相互作用网络并筛选核心靶点,运用Metascape平台对核心靶点进行基因本体论功能富集分析与京都基因与基因组百科全书通路富集分析,最后采用AutoDock Vina 1.2.2进行分子对接验证分析。研究结果表明,从开心散中共鉴定出81种化学成分,35种为血中移行成分。从数据库筛选得到41个潜在活性成分及其对应的178个作用靶点,以及2 513个抑郁症相关靶点和2 082个认知功能障碍相关靶点,与药物成分靶点取交集得到56个交集靶点。基因本体论功能富集分析显示,这些靶点主要参与炎症反应调控、细胞迁移、凋亡过程及谷氨酸能突触等生物过程;京都基因与基因组百科全书通路富集分析提示,交集靶点主要富集在晚期糖基化终产物-受体、白细胞介素-17、肿瘤坏死因子及阿尔茨海默病等信号通路。蛋白质-蛋白质相互作用网络分析筛选出21个核心靶点,其中前列腺素内过氧化物合酶、钠电压门控通道α亚基5、γ-氨基丁酸A型受体α1亚基处于关键节点。“成分-疾病-靶点”网络节点度值排名前五的活性成分为山柰酚、β-谷甾醇、豆甾醇、延胡索碱和8-异戊烯基山柰酚;将核心靶点与上述成分的作用靶点取交集得到前列腺素内过氧化物合酶2(Prostaglandin-Endoperoxide Synthase 2,PTGS2)为关键作用靶点。分子对接结果表明,PTGS2与各潜在活性成分均具有良好的结合亲和力,提示PTGS2可能是开心散改善抑郁症共病认知障碍的核心靶标,而山柰酚等为其潜在活性成分。本研究初步揭示开心散改善抑郁症和认知功能障碍的异病同治作用机制可能与调控炎症反应、细胞凋亡及谷氨酸能突触等有关。

关键词:开心散;抑郁症;认知功能障碍;网络药理学;分子对接;异病同治

中图分类号:R285 **文献标志码:**A **文章编号:**0253-2395(2026)04-0607-17

收稿日期:2025-10-29;**修回日期:**2026-03-11

基金项目:国家自然科学基金(82405203);江西省自然科学基金(20242BAB20451);中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金(ZZ17-ND-12;ZZ17-YQ-054)

作者简介:温朝怡(2002—),女,山东烟台人,硕士研究生,研究方向为中药药理学。E-mail:2216311780@qq.com

* **通信作者:**陈聪聪(Chen Congcong),E-mail:chencongcong@itcmhi.ac.cn

引文格式:温朝怡,肖强,刘剑,等.血清药物化学与网络药理学解析开心散“异病同治”作用机制[J].山西大学学报(自然科学版),2026,49(4):607-623. DOI:10.13451/j.sxu.ns.2026010.

Elucidation of Molecular Mechanism of Kaixin San in Treating Different Diseases with Same Method Based on Serum Pharmacochemistry and Network Pharmacology

Wen Zhaoyi[1,2], Xiao Qiang[1,2], Liu Jian[1,2], Li Hui[1,2,3], Yang Hongjun[4], Chen Congcong[1,2*]

(1. *Jiangxi Province Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Pharmacology, Institute of Traditional Chinese Medicine Health Industry, China Academy of Chinese Medical Sciences, Nanchang* 330115*, China;*

2. *Jiangxi Health Industry Institute of Traditional Chinese Medicine, Nanchang* 330115*, China;*

3. *Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing* 100700*, China;*

4. *Experimental Research Center, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing* 100700*, China*)

Abstract: Ultra-high performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry (UHPLC/Q-TOF-MS), network pharmacology, and molecular docking approaches were integrated to investigate the potential molecular mechanism of Kaixin San in treating the comorbidity of depression and cognitive impairment. Firstly, UHPLC/Q-TOF-MS technology was employed to identify the chemical constituents of Kaixin San and its absorbed components in rat plasma. Active compounds were screened by combining these results with the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database (TCMSP) and Analysis Platform, thereby constructing a potential active compound library for Kaixin San. Common targets for depression and cognitive dysfunction were obtained from databases such as GeneCards and DrugBank. A "compound-disease-target" regulatory network was constructed using Cytoscape 3.9.1. A protein-protein interaction (PPI) network was built using the search tool for the retrieval of interacting genes/proteins (STRING) database to screen for core targets. Gene Ontology (GO) functional enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis of the core targets were performed using the Metascape platform. Finally, molecular docking validation was conducted using AutoDock Vina 1.2.2. A total of 81 chemical components were identified from Kaixin San, 35 of which were absorbed into the bloodstream. From database screening, 41 potential active compounds and their corresponding 178 targets were obtained. A total of 2 513 depression-related targets and 2 082 cognitive dysfunction-related targets were retrieved. By intersecting these disease targets with the compound targets, 56 common targets were identified. GO enrichment analysis indicated that these targets are primarily involved in biological processes such as inflammatory response regulation, cell migration, apoptotic process, and glutamatergic synapse. KEGG pathway enrichment analysis suggested that the common targets are mainly enriched in signaling pathways including advanced glycation end products-receptor for advanced glycation end products, interleukin-17, tumor necrosis factor, and Alzheimer's disease. PPI network analysis screened out 21 core targets, among which prostaglandin-endoperoxide synthase 2, sodium voltage-gated channel alpha subunit 5, and gamma-aminobutyric acid type A receptor subunit alpha1 were identified as key nodes. The top five active compounds ranked by node degree value in the "compound-disease-target" network were kaempferol, beta-sitosterol, stigmasterol, fumarine, and 8-isopentenyl-kaempferol, and 8-prenylkaempferol. By intersecting the core targets with the targets of these compounds, PTGS2 was identified as a key target. Molecular docking results showed that Prostaglandin-Endoperoxide Synthase 2 (PTGS2) exhibited good binding affinity with each of these potential active compounds, suggesting that PTGS2 is a core target through which Kaixin San improves the comorbidity of depression and cognitive impairment, with compounds like kaempferol being its potential active constituents. This study preliminarily reveals that the mechanism underlying the "treating different diseases with the same method" effect of Kaixin San on depression and cognitive dysfunction may be associated with the regulation of inflammatory response, apoptosis, and glutamatergic synapse.

Key words: kaixin San; depression; cognitive impairment; network pharmacology; molecular docking; treating different diseases with same method

0 引言

抑郁症是当前全球最常见的精神疾病之一,其主要临床表现为情绪低落、兴趣丧失及思维障碍,严重者常伴有自杀倾向[1]。世界卫生组织(World Health Organization,WHO)最新数据显示,全球约有3.5亿抑郁症患者,预计到2030年抑郁症将成为全球疾病负担的首要原因[2]。我国最新抑郁障碍流行病学调查表明,抑郁障碍的现患率为3.6%,终生患病率为

6.8%。在55岁以上人群中，抑郁障碍的时点患病率高达3.82%，提示老年群体是抑郁症的高发人群。研究表明，约60%的老年抑郁症患者存在认知损害，该比例显著高于普通人群，且此类损害在抑郁症状缓解后仍可能持续存在[3]。此外，荟萃分析表明，老年期抑郁症是阿尔茨海默病（Alzheimer’s Disease，AD）的高风险影响因素之一。据统计，我国60岁以上老年人AD患病率为3.9%，患病人数高达983万[4]。上述证据提示，抑郁症与认知功能障碍的共病现象不仅普遍存在，伴发抑郁的轻度认知障碍（Mild Cognitive Impairment，MCI）患者亦具有较高的AD转化风险。目前，西医治疗抑郁症及相关认知功能障碍以氟西汀、文拉法辛等药物为主，但仍存在不良反应较多、作用途径单一等局限。相比之下，中医药展现出显著优势，其多成分、多靶点、多途径的作用特点，能够从整体调节机体状态，兼具抗抑郁与改善认知功能的潜力，为此类疾病的治疗提供了新方向，也为应对AD等认知相关疾病拓展了新思路[5-6]。

开心散源自唐代孙思邈所著《备急千金要方》，由人参、远志、石菖蒲和茯苓组成，传统用于心肾不交或心失所养所致的健忘、忧郁等证[7]。现代研究揭示，开心散具有抗抑郁与改善认知功能障碍的双重药理作用[8]。在抗抑郁方面，开心散能显著提升脑内5-羟色胺（5-Hydroxytryptamine，5-HT）、多巴胺（Dopamine，DA）及去甲肾上腺素（Norepinephrine，NE）等单胺类神经递质水平，逆转神经递质紊乱；调节下丘脑-垂体-肾上腺轴功能，抑制其过度激活；激活环磷酸腺苷（Cyclic Adenosine Monophosphate，cAMP）依赖性信号通路，促进脑源性神经营养因子（Brain-derived Neurotrophic Factor，BDNF）及相关神经递质表达；并降低促炎细胞因子白细胞介素-1β（Interleukin-1β，IL-1β）、白细胞介素-2（Interleukin-2，IL-2）和肿瘤坏死因子-α（Tumor Necrosis Factor-α，TNF-α）的表达，从而改善抑郁样行为。在改善认知方面，开心散可通过多条通路发挥效应：上调脑皮层和海马中突触相关蛋白突触后致密区95（Postsynaptic Density-95，PSD95）、突触素（Synaptophysin，SYN）的表达水平，增强突触可塑性、减少突触丢失；调节胆碱能系统功能，抑制乙酰胆碱酯酶（Acetylcholinesterase，AChE）活性，提高乙酰胆碱（Acetylcholine，ACh）含量与乙酰胆碱转移酶（Choline Acetyltransferase，ChAT）活性，从而改善神经传导。此外，该方还能改善线粒体功能障碍，增强神经细胞能量供应，并减轻氧化应激损伤。综上，开心散通过多成分、多靶点、多通路的协同作用，在改善AD相关学习记忆与认知障碍的同时，对其伴随的抑郁症状亦表现出明显的改善效果，体现出该经典复方在神经精神系统共病治疗中的独特价值[9-12]。然而，开心散“异病同治”的药效物质基础及作用机制仍有待系统阐明。近年来，液相色谱-质谱联用技术及网络药理学已成为研究中药作用机制的重要工具，为阐释复方中药的多靶点调控分子机制提供了有力支持[13]。

基于此，本研究首先采用超高效液相色谱串联四极杆飞行时间质谱（Ultra-High Performance Liquid Chromatography-Quadrupole Time-of-Flight Mass Spectrometry，UHPLC/Q-TOF-MS）技术鉴定开心散的主要化学成分及其入血成分，结合中药系统药理学数据库与分析平台（Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform，TCMSP）筛选活性成分，将二者共同视为潜在药效成分，并通过SwissTargetPrediction平台获取其作用靶点。同时，从GeneCards和DrugBank数据库中检索抑郁症与认知功能障碍的相关靶点，筛选获得两种疾病的交集靶点，进一步确定与开心散潜在药效成分相重叠的靶点，作为其治疗上述两种疾病的潜在作用靶点。在此基础上，运用Cytoscape 3.9.1软件构建“成分-疾病-靶点”网络，以可视化形式呈现三者间的关联；通过基因/蛋白质相互作用检索工具数据库（Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins，STRING）数据库构建蛋白质-蛋白质相互作用（protein-protein interaction，PPI）网络，并利用CytoNCA插件筛选核心靶点；借助Metascape数据库对核心靶点进行基因本体论（Gene Ontology，GO）功能富集分析与京都基因与基因组百

科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes,KEGG)通路富集分析,以揭示其参与的生物学过程及信号通路;最后,采用AutoDock Vina 1.2.2进行分子对接验证,评估关键活性成分与核心靶点之间的结合能力,从而从化学成分、作用靶点及信号通路多个层面系统解析开心散治疗抑郁症共病认知功能障碍的作用机制。

1 材料与方法

1.1 开心散化学成分及吸收入血成分鉴定

取人参、茯苓、远志、石菖蒲(购自安国市昌达中药材饮片有限公司)四味药材,经粉碎后过30目筛按1∶2∶1∶1的质量比例混合,制备成开心散[14]。精密称取开心散粉末1 g,加入体积分数为70%的甲醇-水溶液10 mL,超声处理15 min,随后在14 000 r/min转速下离心10 min,取上清液进行后续分析。

动物实验选用7周龄无特定病原体(Specific Pathogen Free,SPF)级雄性SD大鼠(斯贝福(北京)生物技术有限公司,SCXK(京)2024-0001),于实验环境中适应性饲养一周后,灌胃给予开心散混悬液(给药剂量为1.62 g/kg,相当于临床等效剂量的2倍)。称取开心散粉末适量,加纯净水适量混匀后灌胃给药。分别于给药后0.5、1、2、4 h经眼眶静脉丛采集血液,离心分离血清,用于入血成分分析。

采用超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱联用仪(X500R QTOF,AB Sciex公司)进行分析。色谱分离使用ACQUITY UPLC HSS T3色谱柱(2.1 mm × 100 mm, 1.8 μm;Waters公司),流动相为体积分数0.1%甲酸水溶液(A)和0.1%甲酸乙腈溶液(B),梯度洗脱程序如下:0~1 min,5% B;1~5 min,5%~20% B;5~20 min,20%~60% B;20~26 min,60%~100% B;26~28 min,100% B;28~29 min,100%~5% B;29~30 min,5% B。流速为0.3 mL/min,柱温35 ℃,进样量2 μL。

1.2 开心散潜在药效成分及作用靶点筛选

从TCMSP中获取开心散各组方药材的化学成分,以口服生物利用度(Oral Bioavailability,OB)≥ 30%且类药性(Drug Likeness,DL)≥ 0.18为条件进行初步筛选。将筛选所得的成分与1.1节经UHPLC/Q-TOF-MS鉴定出的原型入血成分合并,共同视为潜在药效成分。随后,利用SwissTargetPrediction在线平台,预测这些成分的潜在作用靶点。

1.3 疾病相关靶点获取

以“depression”和“cognitive impairment”为关键词,分别从GeneCards和DrugBank数据库中检索抑郁症与认知功能障碍的相关靶点基因。对各数据库检索结果,以其中位数为临界值进行筛选,取两者筛选后靶点的交集,定义为抑郁症与认知功能障碍的共同作用靶点。

1.4 “成分-疾病-靶点”网络构建

将开心散潜在药效成分的作用靶点与上述疾病共同作用靶点导入Venny 2.1.0在线工具绘制韦恩图,所得交集靶点即为开心散干预抑郁症与认知功能障碍的潜在作用靶点。运用Cytoscape 3.9.1软件,构建包含开心散药材、潜在药效成分、交集靶点及疾病在内的“成分-疾病-靶点”调控网络。该网络中,节点的度值(Degree)越大,提示其在治疗过程中可能发挥越关键的作用。

1.5 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建与核心靶点筛选

将1.4节所得交集靶点导入STRING数据库,限定物种为“Homo sapiens”,设置相互作用置信度阈值 > 0.4,并隐藏网络中独立的游离节点,构建PPI网络。将获得的PPI网络数据导入Cytoscape 3.9.1软件,利用CytoNCA插件计算网络中每个节点的介数中心性(Betweenness)、紧密中心性(Closeness)和度中心性(Degree)三个拓扑参数,并依据这三项指标的综合评估筛选核心靶点。

1.6 GO功能与KEGG通路富集分析

将交集靶点基因列表提交至Metascape在线分析平台,设定物种为“Homo sapiens”,分别进行GO功能富集分析和KEGG通路富集分析。对富集分析结果,利用生物信息学在线可视化平台(https://www.bioinformatics.com.cn/)绘制条形图与气泡图,以直观展示显著富集的生物过程与信号通路。

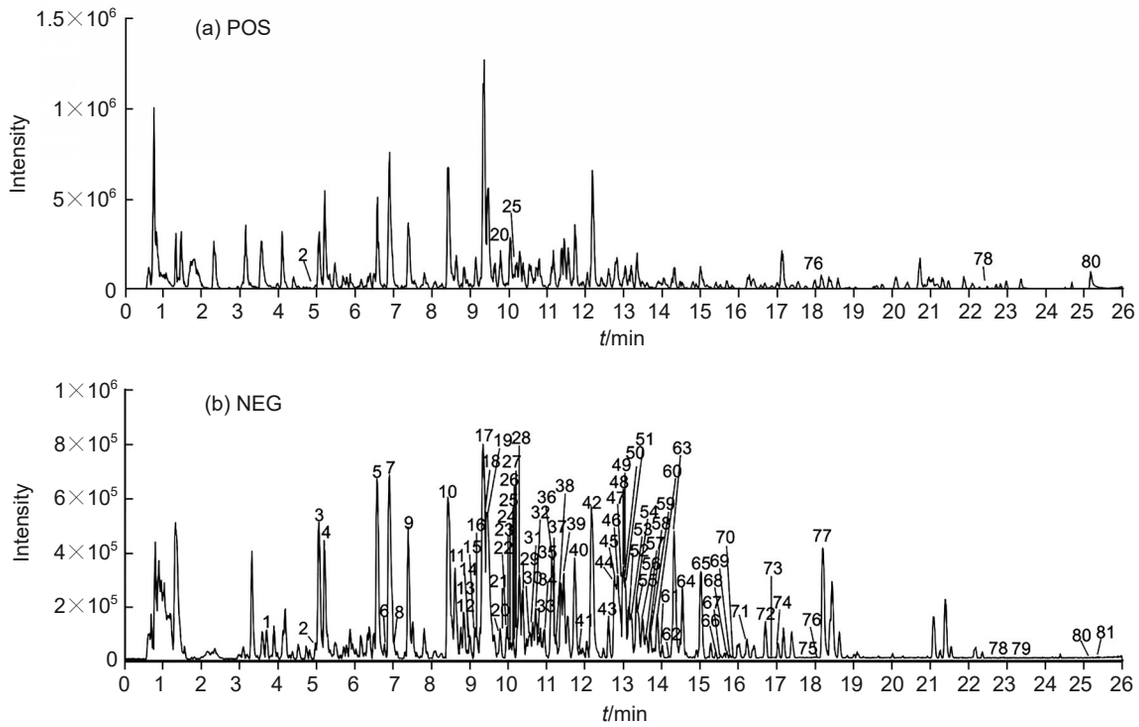
1.7 分子对接验证

在PubChem数据库（https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/）获取关键潜在活性成分的二维化学结构，从结构生物信息学研究合作组织蛋白质数据银行（Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Data Bank，RCSB PDB）数据库（http://www.rcsb.org/pdb）下载核心靶点蛋白的三维晶体结构。使用AutoDock Vina 1.2.2软件，对活性成分与核心靶点蛋白之间的分子对接进行分析，以验证其结合活性和模式。结合能越低，表明两者之间的结合越稳定。

2 结果

2.1 开心散化学成分及入血成分分析

将采集的质谱数据导入PeakView软件，分别获得开心散样品及大鼠血清样本的总离子流图。通过比对文献报道的碎片裂解规律、分析化学结构特征，并结合对照品验证，共鉴定出开心散中81个化学成分（图1，表1），以及35个血中移行成分（图2，表1）。



注：POS代表正离子模式（positive），NEG代表负离子模式（negative）；1-81为表1中鉴定到的对应化合物序号。

图1 开心散样本的总离子流图

Fig. 1 Total ion chromatogram (TIC) of Kaixin San sample

表1 利用UHPLC/Q-TOF-MS技术鉴定到的开心散化学成分及吸收入血成分质谱碎片信息

Table 1 Mass spectral fragmentation information of chemical components in Kaixin San and its absorbed components in blood identified by UHPLC/Q-TOF-MS technology

No.	t_R /min	Selected ion	Elemental composition	Measured mass	Mass error	Fragmentation	Identification	中文名
1*	3.666	[M−H]−	$C_7H_6O_4$	153.018 78	−0.5	109.028 5	protocatechuic acid	原儿茶酸
2*	4.993	[M+H]+	$C_{16}H_{18}O_9$	353.087 25	−5.9	163.040 1	Cryptochlorogenic acid	隐绿原酸
3*#	5.072	[M−H]−	$C_{22}H_{30}O_{14}$	517.155 73	2.5	517.154 9、193.050 3、175.038 3、160.016 1	Sibiricoses A5	西伯利亚远志糖A5
4*#	5.22	[M−H]−	$C_{23}H_{32}O_{15}$	547.166 29	−2.1	547.165 2、223.060 3、205.049 8、190.026 0	Sibiricoses A1	西伯利亚远志糖A1
5#	6.59	[M−H]−	$C_{24}H_{26}O_{14}$	537.124 43	1.3	537.127 7、387.076 4、315.055 1、285.040 6、267.031 5	Sibiricaxanthone A	远志叫酮A

续表1 利用UHPLC/Q-TOF-MS技术鉴定到的开心散化学成分及吸收入血成分质谱碎片信息

Continued Table 1 Mass spectral fragmentation information of chemical components in Kaixin San and its absorbed components in blood identified by UHPLC/Q-TOF-MS technology

No.	t_R /min	Selected ion	Elemental composition	Measured mass	Mass error	Fragmentation	Identification	中文名
6	6.714	[M−H]−	$C_{19}H_{18}O_{10}$	405.082 17	0.5	405.082 7、315.048 9、297.039 1、285.038 4、257.044 3、243.028 7	Lancerin	4-β-D-葡萄糖基-1,3,7-三羟基呫吨酮
7*#	6.904	[M−H]−	$C_{25}H_{28}O_{15}$	567.134 99	−3.2	567.131 5、435.029 8、417.080 6、357.060 6、345.058 9、315.048 2、297.034、272.030 2	Polygalaxanthone Ill	远志呫酮Ⅲ
8	6.982	[M−H]−	$C_{20}H_{20}O_{11}$	435.092 73	0.5	435.094 7、345.060 2、315.049 6、300.026 9、272.031 4、244.037 3	7-O-Methylmangiferin	7-O-甲基芒果素
9*#	7.401	[M−H]−	$C_{30}H_{36}O_{17}$	667.187 42	−2.4	667.184 2、461.127 5、281.066 0、205.048 7、190.025 9	Tenuifoliside B	远志蔗糖酯B
10#	8.442	[M−H]−	$C_{34}H_{42}O_{19}$	753.224 2	2.5	753.220 6、547.164 8、529.154 0、367.103 3、223.060 0、205.048 7	3,6′-Disinapoyl sucrose	3,6′-二芥子酰基蔗糖
11	8.67	[M+HCOO]−	$C_{47}H_{80}O_{18}$	977.532 12	1.8	977.529 1、931.524 8	Ginsenoside Re4	人参皂苷Re4
12	8.881	[M−H]−	$C_{53}H_{70}O_{33}$	1 233.372 11	2.9	1 233.370 3、1 057.323 2、1 015.326 9、893.268 9、731.224 2	Tenuifoliose V	远志寡精V
13	8.914	[M−H]−	$C_{66}H_{84}O_{38}$	1 483.456 23	−5.3	1 483.450 6、1 337.395 1、1 295.390 6、1 215.350 0、1 161.350 5、1 143.332 5、1 191.338 7、1 101.324 6、997.313 9、753.222 2、175.039 0	Tenuifoliose G	远志寡精G
14	8.925	[M−H]−	$C_{65}H_{82}O_{37}$	1 453.445 66	−2.0	1 453.441 2、1 307.386 4、1 161.354 4、1 143.344 3、1 119.339 1、1 039.322 4、1 101.325 2、997.313 0、145.030 2	Tenuifoliose M	远志寡精M
15	9.003	[M+HCOO]−	$C_{47}H_{80}O_{18}$	977.532 12	−1.7	977.51、931.523 6、799.484 9、637.430 3、475.427 4	Ginsenoside Noto R1	人参皂苷Noto R1
16	9.003	[M+HCOO]−	$C_{47}H_{80}O_{18}$	977.530 5	−2.0	977.530 5、475.374 9、161.044 5	Ginsenoside R1	人参皂苷R1
17#	9.355	[M−H]−	$C_{31}H_{38}O_{17}$	681.203 07	0.7	681.198 8、443.115 5、281.064 8、263.054 9、239.054 4、223.059 8、179.033 4、137.022 5	Tenuifoliside A	远志蔗糖酯A
18*#	9.42	[M+HCOO]−	$C_{48}H_{82}O_{18}$	991.547 77	−2.1	991.541 7、945.539 7、783.486 4	Ginsenoside Re	人参皂苷Re
19*	9.416	[M+HCOO]−	$C_{42}H_{72}O_{14}$	845.489 86	3.6	845.485 1、799.481 5、637.427 7、475.376 4	Ginsenoside Rg1	人参皂苷Rg1
20	9.791	[M+H]+	$C_{10}H_{12}O_4$	197.080 84	−1.7	197.082 9、182.059 0、169.087 6、167.071 3、154.063 7、139.076 1、13.068 3、123.045 2、111.045 5	2,4,5-Trimethoxybenzaldehyde	细辛醛
21#	9.795	[M−H]−	$C_{67}H_{84}O_{38}$	1 495.456 23	−2.1	1 495.570 5、1 203.360 0、1 307.380 4、1 185.349 0、1 161.351 8、1 143.338 5、1 081.325 1、1 039.314 3、795.234 9、145.029 3	Tenuifoliose L	远志寡精L
22#	9.963	[M−H]−	$C_{45}H_{74}O_{17}$	885.484 77	−2.5	885.481 5、781.472 7、637.431 2	Ginsenoside mRgl	人参皂苷mRg1
23	10.022	[M−H]−	$C_{55}H_{68}O_{31}$	1 223.366 63	0.0	1 223.366 1、1 077.327 5、955.286 7、145.030 3	Tenuifoliose S	远志寡精S
24#	10.082	[M−H]−	$C_{57}H_{70}O_{32}$	1 265.377 19	−2.5	1 265.371 2、1 119.338 3、107.325 5、997.304 9、145.028 6	Tenuifoliose K	远志寡精K

续表1 利用UHPLC/Q-TOF-MS技术鉴定到的开心散化学成分及吸收入血成分质谱碎片信息

Continued Table 1 Mass spectral fragmentation information of chemical components in Kaixin San and its absorbed components in blood identified by UHPLC/Q-TOF-MS technology

No.	t_R /min	Selected ion	Elemental composition	Measured mass	Mass error	Fragmentation	Identification	中文名
25	10.24	[M+H]+	$C_{18}H_{19}NO_4$	314.138 72	1.2	314.143 3、177.056 7、145.030 2、121.066 4、117.035 2	*N*-trans-Feruloyl-tyramine	*N*-反式阿魏酰酪胺
26#	10.241	[M−H]−	$C_{58}H_{72}O_{33}$	1 295.387 76	0.0	1 295.384 3、1 119.340 8、973.495 1、175.038 5、145.029 8	Tenuifoliose C	远志寡精C
27	10.262	[M−H]−	$C_{56}H_{70}O_{32}$	1 253.377 19	2.4	1 253.376 1、1 131.349 0、1 107.335 0、1 077.353 9、985.321 6、929.271 1、823.245 4、643.179 2、481.128 2、319.082 5、193.052 0、145.028 3	Tenuifoliose T	远志寡精T
28#	10.293	[M−H]−	$C_{35}H_{44}O_{19}$	767.239 85	2.6	767.235 4、529.152 9、367.102 8、265.070 1、237.075 9、223.059 2、205.048 7、190.025 9	Tenuifoliside C	远志蔗糖酯C
29	10.414	[M−H]−	$C_{57}H_{72}O_{33}$	1 283.387 76	−2.1	1 283.387 1、1 161.351 7、1 107.396 0、985.319 9、193.049 6	Tenuifoliose X	远志寡精X
30	10.442	[M−H]−	$C_{59}H_{74}O_{34}$	1 325.398 32	−2.2	1 325.394 9、1 203.361 3	Tenuifoliose P	远志寡精P
31	10.572	[M−H]−	$C_{59}H_{72}O_{33}$	1 307.387 76	−2.2	1 307.207 4、1 265.377 8、1 247.366 3、1 161.348 8、1 143.340 3、1 119.339 3、1 101.331 9、1 039.321 0、997.298 6、163.038 5、145.029 4	Tenuifoliose I	远志寡精I
32#	10.722	[M−H]−	$C_{60}H_{74}O_{34}$	1 337.398 32	1.4	1 337.391 1、1 295.387 2、1 161.346 6、1 119.338 9、1 101.330 1、1 077.335 6、1 039.311 8、1 021.304 5、175.039 3	Tenuifoliose B	远志寡精B
33	10.767	[M−H]−	$C_{48}H_{82}O_{19}$	961.537 75	−1.8	961.533 5、915.531 9	Notoginsenoside N/M	三七皂苷N/M
34	10.892	[M−H]−	$C_{61}H_{76}O_{35}$	1 367.408 89	0.0	1 367.603 8、175.039 5	Tenuifoliose O	远志寡精O
35*#	11.15	[M−H]−	$C_{53}H_{84}O_{24}$	1 103.527 42	2.2	1 103.522 6、455.338 0、425.305 0	Polygalasaponin XXVI-II	远志叫酮XX-VIII
36	11.189	[M−H]−	$C_{59}H_{72}O_{33}$	1 307.387 76	0.6	1 307.382 7、1 265.381 2、1 247.363 7、1 161.347 3、1 143.335 9、1 119.339 7、1 101.331 8、1 039.318 2、997.298 1、163.040 1、145.029 3	Tenuifoliose J	远志寡精J
37#	11.213	[M−H]−	$C_{59}H_{94}O_{28}$	1 249.585 33	0.6	1 249.581 0、1 025.528 8、455.315 2、425.307 1	Onjisaponin TF	远志皂苷^{TF}
38#	11.25	[M−H]−	$C_{64}H_{100}O_{32}$	1 379.611 94	0.2	1 379.612 9、1 235.570 9、425.307 8	Onjisaponin TG	远志皂苷^{TG}
39#	11.554	[M−H]−	$C_{61}H_{74}O_{34}$	1 349.398 32	0.2	1 349.394 7、1 203.359 9、1 143.336 8、1 161.354 8、1 119.319 0、1 039.312 8、163.042 6、145.028 5	Tenuifoliose H	远志寡精H
40#	11.738	[M−H]−	$C_{62}H_{76}O_{35}$	1 379.408 89	−0.3	1 379.402 0、1 203.356 8、1 161.349 9、1 143.338 7、1 039.316 9、175.040 0、145.028 9	Tenuifoliose A	远志寡精A
41#	11.88	[M−H]−	$C_{63}H_{78}O_{36}$	1 409.419 45	0.6	1 409.419 4、1 233.371 3、1 215.363 7、1 191.369 5、1 173.342 8、1 111.349 8、175.034 3	Tenuifoliose N	远志寡精N
42#	12.169	[M+HCOO]−	$C_{42}H_{72}O_{14}$	845.489 86	4.0	845.485 7、799.480 0、637.429 5、475.377 0、391.284 3	Ginsenoside Rf	人参皂苷Rf

续表1 利用UHPLC/Q-TOF-MS技术鉴定到的开心散化学成分及吸收入血成分质谱碎片信息

Continued Table 1 Mass spectral fragmentation information of chemical components in Kaixin San and its absorbed components in blood identified by UHPLC/Q-TOF-MS technology

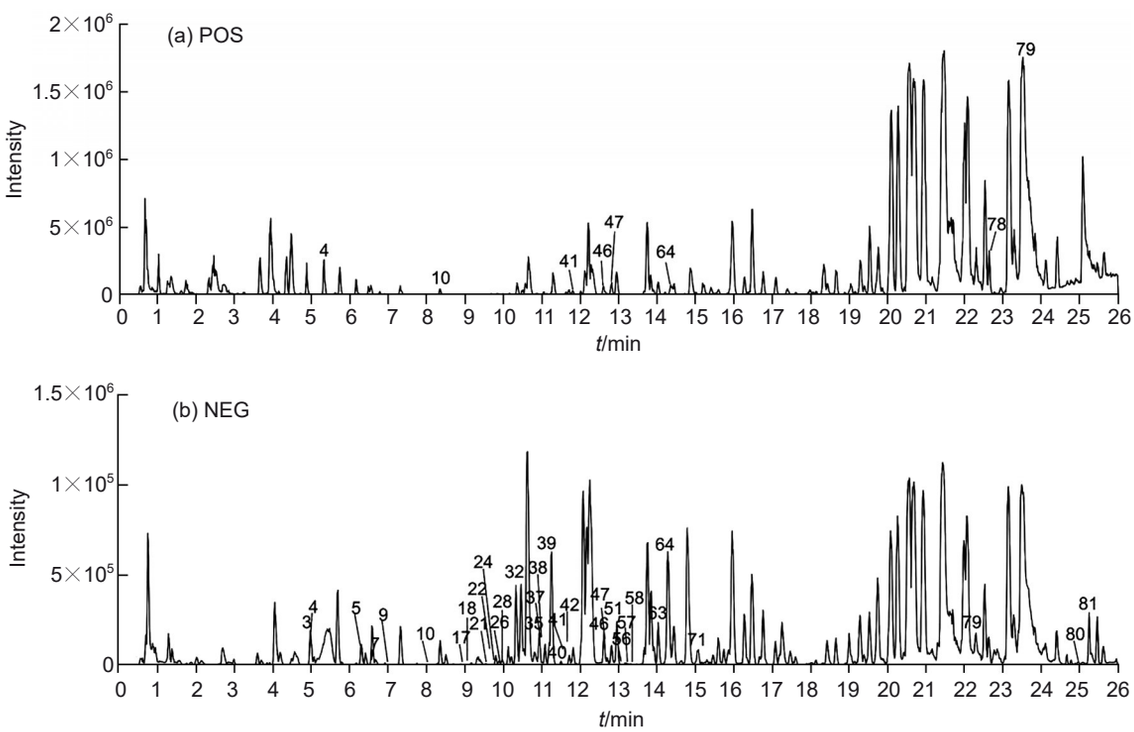
No.	t_R /min	Selected ion	Elemental composition	Measured mass	Mass error	Fragmentation	Identification	中文名
43	12.617	[M+HCOO]−	$C_{41}H_{70}O_{13}$	815.479 29	2.6	815.475 7、769.471 9、637.430 0、475.376 8	Ginsenoside Noto R2	人参皂苷Noto R2
44	12.729	[M−H]−	$C_{59}H_{100}O_{27}$	1 239.637 37	0.4	1 239.626 3、945.547 9、783.487 4	Ginsenoside Ra3	人参皂苷Ra3
45	12.755	[M+HCOO]−	$C_{59}H_{100}O_{27}$	1 285.637 4	1.5	1 239.634 8、1 107.598 5、1 077.572 1、945.541 3、619.846 1	Notoginsenoside Fa	三七皂苷Fa
46*#	12.812	[M+HCOO]−	$C_{54}H_{92}O_{23}$	1 153.600 59	0.6	1 153.596 6、1 107.593 0、945.541 1	Ginsenoside Rb1	人参皂苷Rb1
47#	13.005	[M−H]−	$C_{57}H_{94}O_{26}$	1 193.595 5	0.2	1 193.590 6、1 107.591 5、945.542 5	Ginsenoside mRb1	人参皂苷mRb1
48	13.052	[M+HCOO]−	$C_{42}H_{72}O_{13}$	1 193.595 5	1.7	1 193.591 7、946.543 2、783.489 6、621.430 2、179.055 2	Ginsenoside mRb	人参皂苷mRb
49*	13.094	[M+HCOO]−	$C_{58}H_{98}O_{26}$	829.494 94	0.3	829.489 8、783.484 9、621.434 0、459.381 5	Ginsenoside Rg3	人参皂苷Rg3
50	13.097	[M+HCOO]−	$C_{58}H_{98}O_{26}$	1 255.632 28	0.7	1 255.629 0、1 209.626 0、1 077.582 6、945.540 6、783.487 8、621.432 7、459.383 8	Ginsenoside Ra1	人参皂苷Ra1
51*#	13.143	[M+HCOO]−	$C_{53}H_{90}O_{22}$	1 209.626 8	3.1	1 209.624 2、945.562 3	Ginsenoside Ra	人参皂苷Ra
52	13.166	[M−H]−	$C_{36}H_{56}O_{12}$	1 123.590 03	3.1	1 123.586 7、1 077.581 0、621.303 8	Ginsenoside Rc	人参皂苷Rc
53	13.204	[M+HCOO]−	$C_{42}H_{72}O_{13}$	679.368 8	1.1	679.369 2、455.314 9、425.305 0	Tenuifolin	细叶远志皂苷
54*	13.353	[M−H]−	$C_{48}H_{76}O_{19}$	829.494 94	3.3	829.489 8、783.484 9、637.335 2、475.314 2、391.221 5、161.044 2	Ginsenoside Rg2	人参皂苷Rg2
55	13.373	[M+HCOO]−	$C_{56}H_{92}O_{25}$	955.490 8	−1.7	955.486 3、613.369 5、569.382 7、455.348 8	Ginsenoside Ro	人参皂苷Ro
56*#	13.499	[M+HCOO]−	$C_{53}H_{90}O_{22}$	1 209.590 42	3.1	1 209.627 0、1 163.579 9、1 077.582 8、945.537 6、783.488 4	Ginsenoside mRb2	人参皂苷mRb2
57#	13.606	[M+HCOO]−	$C_{53}H_{90}O_{22}$	1 123.590 03	−0.4	1 123.596 9、1 077.580 5、783.485 4	Ginsenoside Rb2	人参皂苷Rb2
58#	13.696	[M+HCOO]−	$C_{55}H_{92}O_{23}$	1 123.590 03	−0.4	1 123.586 1、1 077.582 7、783.485 1	Ginsenoside Rb3	人参皂苷Rb3
59	13.699	[M−H]−	$C_{56}H_{92}O_{25}$	1 165.600 59	0.5	1 165.591 6、1 119.589 5、1 077.584 4、945.538 6、783.491 8、621.432 1	Ginsenoside Rs1	人参皂苷Rs1
60	13.865	[M−H]−	$C_{47}H_{74}O_{18}$	1 119.595 11	−2.7	1 119.591 0、945.538 6、783.491 8、621.432 1	Ginsenoside Rs2	人参皂苷Rs2
61	14.017	[M−H]−	$C_{47}H_{74}O_{18}$	1 163.585 47	−1.0	1 163.580 9、1 077.584 7、945.546 7、783.489 4、621.438 9	Ginsenoside mRb3	人参皂苷mRb3
62	14.193	[M+HCOO]−	$C_{56}H_{92}O_{25}$	925.477 9	−0.1	925.499 0、763.429 2、613.384 5、569.389 0	Ginsenoside Ⅳ	人参皂苷Ⅳ
63*#	14.327	[M+HCOO]−	$C_{48}H_{82}O_{18}$	925.480 24	4.0	925.481 7、763.416 8	Ginsenoside RT	人参皂苷RT
64#	14.543	[M−H]−	$C_{51}H_{85}O_{21}$	1 163.584 94	0.3	1 163.579 1、1 119.589 9、946.378 0、765.474 9、621.807 1	Ginsenoside mRc	人参皂苷mRc
65	15.017	[M−H]−	$C_{48}H_{82}O_{18}$	991.547 77	0.2	991.540 9、945.540 9、783.501 7	Ginsenoside Rd	人参皂苷Rd
66	15.56	[M+HCOO]−	$C_{48}H_{82}O_{19}$	1 031.543 21	3.2	1 031.539 3、945.538 4、783.231 0	Ginsenoside mRd	人参皂苷mRd
67	15.607	[M+HCOO]−	$C_{48}H_{82}O_{19}$	1 032.550 51	3.1	1 032.543 5、945.539 0、783.231 0	Ginsenoside mRe	人参皂苷mRe
68	15.915	[M−H]−	$C_{48}H_{82}O_{19}$	945.542 29	2.5	945.540 7、161.045 1、119.033 9	Ginsenoside B2	人参皂苷B2
69	15.958	[M−H]−	$C_{13}H_8O_4$	961.536 7	0.0	961.536 0、915.529、73.486 3、293.085 5、191.055 4、149.044 4	Notoginsenoside R4	三七皂苷R4
70#	15.982	[M−H]−	$C_{71}H_{106}O_{33}$	1 007.539 7	2.7	1 007.539 7、961.532 3、799.428、637.430 5	Ginsenoside R8	人参皂苷R8

续表1 利用UHPLC/Q-TOF-MS技术鉴定到的开心散提取物化学成分及吸收入血成分质谱碎片信息

Continued Table 1 Mass spectral fragmentation information of chemical components in Kaixin San extract and its absorbed components in blood identified by UHPLC/Q-TOF-MS technology

No.	t_R /min	Selected ion	Elemental composition	Measured mass	Mass error	Fragmentation	Identification	中文名
71#	16.225	[M−H]−	$C_{70}H_{104}O_{32}$	961.536 7	−1.8	961.536 7、179.053 2、119.032 8	Ginsenoside Ⅱ	人参皂苷Ⅱ
72	16.71	[M−H]−	$C_{65}H_{96}O_{28}$	227.034 43	−2.7	227.034 7、199.036 9、183.044 0、171.044 7	1,7-Dihydroxyxanthone	1,7-二羟基呫吨酮
73	16.892	[M−H]−	$C_{16}H_{14}O_7$	1 485.653 81	−1.0	1 485.752 4、455.314 2、425.304 9	Onjisaponin E	远志皂苷^{E}
74	17.005	[M−H]−	$C_{15}H_{12}O_6$	1 455.643 24	0.0	1 455.633 3、455.316 1、425.304 9	Onjisaponin G	远志皂苷^{G}
75	17.835	[M−H]−	$C_{30}H_{44}O_6$	1 323.600 98	3.3	1 323.595 3、455.313 7、425.305 7	Onjisaponin TH	远志皂苷TH
76	18.09	[M+H]+	$C_{30}H_{46}O_5$	317.066 12	1.8	317.065 4、287.017 0、231.028 3	6,8-Dihydroxy-1,2,4-trimethoxyxanthone	3,8-二羟基-2,4,6-三甲氧基氧杂蒽酮
77	18.206	[M−H]−	$C_{42}H_{72}O_{13}$	287.055 56	−4.5	287.222 7、272.031 4、257.007 8	1,6-Dihydroxy-3,7-dimethoxyxanthone	1,6-二羟基-3,7-二甲氧基吨酮
78*#	22.672	[M+H]+	$C_{31}H_{50}O_4$	499.305 97	−0.3	425.274 4	Poricoic acid E	茯苓新酸E
79#	23.396	[M−H]−	$C_{31}H_{46}O_4$	485.326 67	1.5	487.347 7、469.334 1、451.325 8	Poricoic acid G	茯苓新酸G
80#	25.286	[M+H]+	$C_{33}H_{52}O_5$	783.489 46	−1.4	783.481 8、621.442 7、459.342 1、375.210 3	Ginsenoside F2	人参皂苷F2
81#	25.449	[M+HCOO]−	$C_{36}H_{62}O_9$	487.373 2	−1.0	469.367 9、451.362 1、295.245 4	Tumulosic acid	土莫酸

注：带*为经对照品比对化合物，带#为吸收入血成分。



注：POS：正离子模式；NEG：负离子模式；1-81为表1中鉴定到的对应化合物序号。

图2 开心散含药血清的总离子流图

Fig. 2 Total ion chromatogram of the medicated serum of Kaixi San

2.2 开心散潜在有效成分及相关靶点筛选

将鉴定得到的开心散化学成分、入血成分以及经TCMSP数据库筛选所得成分合并，导入SwissTargetPrediction平台预测其潜在作用靶

点,并将能够预测到靶点的成分认定为开心散潜在药效成分。最终共筛选出41个潜在有效成分,包括来源于人参的20个、茯苓的6个、石菖蒲的4个及远志的11个(表2)。通过SwissTargetPrediction平台共预测到相关作用靶点178个。

表2 开心散潜在药效成分表

Table 2 Potential pharmacodynamic components of Kaixin San

化合物	来源	化合物	来源
kaempferol	人参、石菖蒲	Aposiopolamine	人参
Ginsenoside Re	人参	Girinimbin	人参
Ginsenoside Rh1	人参	arachidonate	人参
beta-sitosterol	人参	Diop	人参
Stigmasterol	人参	Deoxyharringtonine	人参
Fumarine	人参	Dianthramine	人参
Ginsenoside Rf	人参	Ginsenoside-Rh4	人参
ginsenoside rh2	人参	Inermin	人参
suchilactone	人参	Panaxadiol	人参
Frutinone A	人参	alexandrin	人参
(2*R*)-2-[(3*S*,5*R*,10*S*,13*R*,14*R*,16*R*,17*R*)-3,16-dihydroxy-4,4,10,13,14-pentamethyl-2,3,5,6,12,15,16,17-octahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl]-6-methylhept-5-enoic acid	茯苓	Sibiricoses A1	远志
trametenolic acid	茯苓	Sibiricaxanthone A	远志
Cerevisterol	茯苓	Lancerin	远志
ergosta-7,22E-dien-3beta-ol	茯苓	1,7-Dihydroxyxanthone	远志
Ergosterol peroxide	茯苓	Onjisaponin-B	远志
hederagenin	茯苓	Tenuifoliose A	远志
8-Isopentenyl-kaempferol	石菖蒲	Tenuifoliside C	远志
(1*R*,3a*S*,4*R*,6a*S*)-1,4-bis(3,4-dimethoxyphenyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydrofuro[4,3-c]furan	石菖蒲	Tenuifoliside A	远志
Cycloartenol	石菖蒲	3,6′-Disinapoyl sucrose	远志
Sibiricoses A5	远志	Tenuifoliside B	远志

2.3 开心散治疗抑郁症并认知功能障碍的潜在作用靶点

通过GeneCards与DrugBank数据库检索,经整合、去重后,分别获得抑郁症相关靶点2 513个和认知功能障碍相关靶点2 082个。进一步以中位数为临界值筛选后,取二者交集,并结合开心散潜在有效成分的作用靶点,最终获得56个共同作用靶点(图3),将其定义为开心散治疗抑郁症并认知功能障碍的潜在作用靶点。

2.4 “成分-疾病-靶点”网络构建与分析

将开心散组方药材、潜在有效成分及上述56个潜在作用靶点整合,利用Cytoscape 3.9.1软件构建“成分-疾病-靶点”网络并进行可视化(图4)。该网络共包含99个节点和231条边。根据节点度值(Degree)分析,排名前五的潜在有效成分分别为山柰酚(Kaempferol,人参与石菖蒲共有)、β-谷甾醇(Beta-sitosterol,人参)、豆甾醇(Stigmasterol,人参)、延胡索碱(Fumarine,人参)以及8-异戊烯基山柰酚(8-Isopentenyl-kaempferol,石菖蒲)。节点度值排名前五的潜

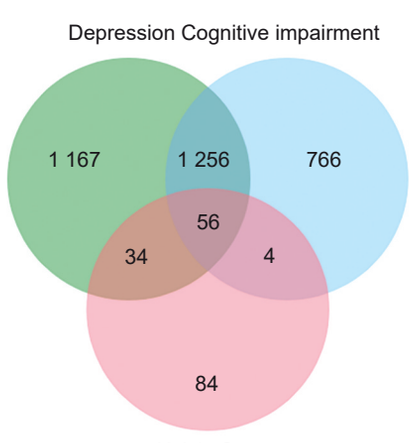


图3 药物靶点与疾病靶点韦恩图

Fig. 3 Venn diagram of drug targets and disease targets

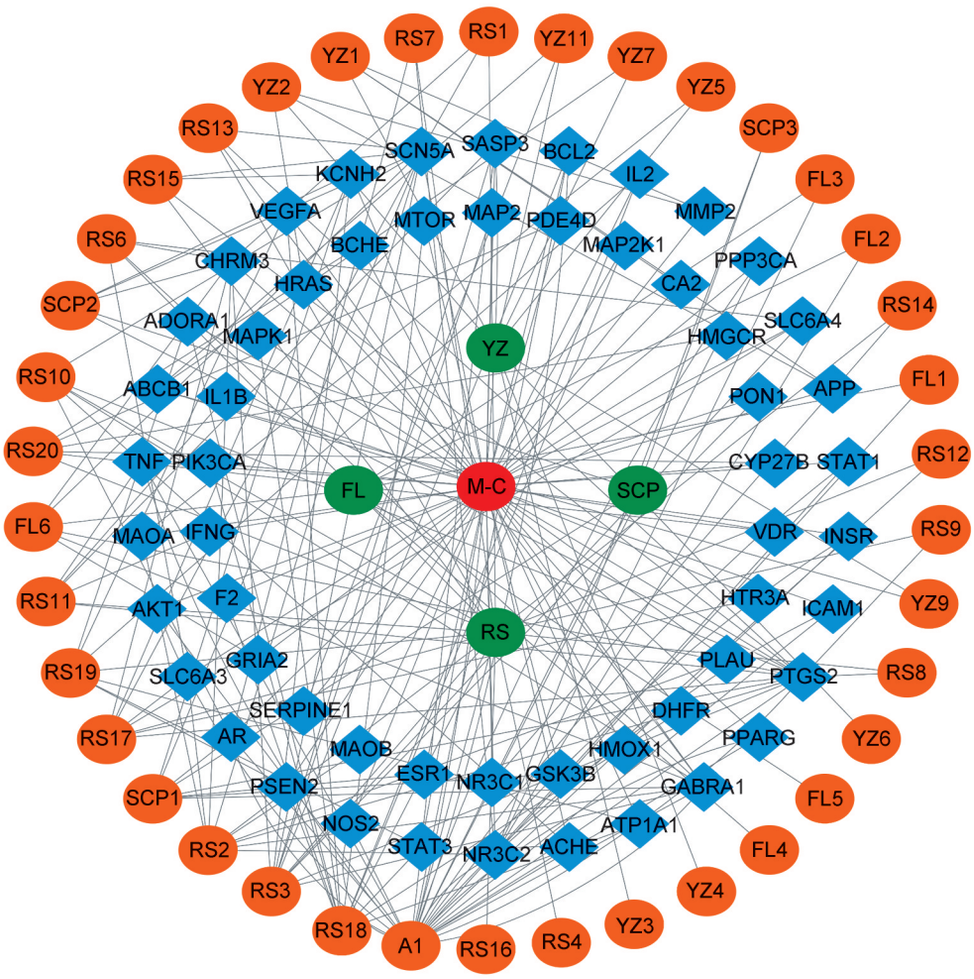


图4 “药物成分-疾病-靶点”网络图

Fig. 4 Network diagram of "drug component-disease-targets"

在作用靶点为前列腺素内过氧化物合酶2（Prostaglandin-endoperoxide Synthase 2）PTGS2、钠电压门控通道α亚基5（Sodium Voltage-gated channel Alpha Subunit 5，SCN5A）、γ-氨基丁酸A型受体α1亚基（Gamma-aminobutyric Acid Type A Receptor Alpha1 Subunit，GABRA1）、胆碱能受体毒蕈碱3（Cholinergic Receptor Muscarinic 3，CHRM3）和核受体亚家族3C组成员2（Nuclear Receptor Subfamily 3 Group C Member 2，NR3C2）。

2.5 蛋白互作网络（PPI）的构建及核心靶点筛选

将筛选得到的56个交集靶点导入STRING数据库，物种设置为“Homo sapiens”，置信度阈值保持默认，构建蛋白互作网络，并将结果导入Cytoscape进行可视化分析。进一步利用CytoNCA插件计算各节点的介数（Betweenness）、紧密中心性（Closeness）和度中心性（Degree）三项拓扑属性，以其中位数为标准筛选核心靶点，最终得到21个核心靶点（图5）。

2.6 GO和KEGG富集分析

通过将56个交集靶点提交至Metascape中

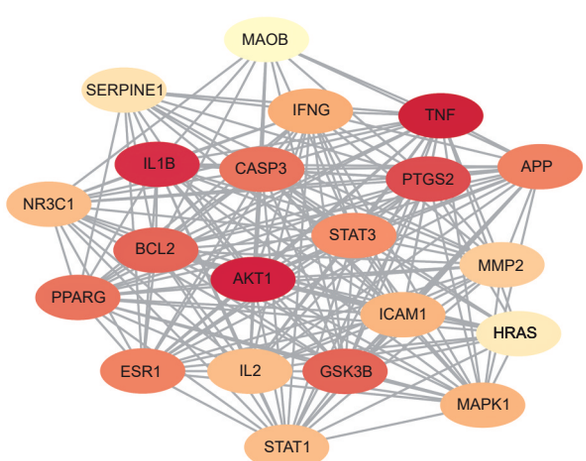


图5 核心靶点网络图

Fig. 5 Core target network diagram

进行GO和KEGG分析,将得到的数据导入至在线绘图工具中进行可视化展示。GO功能富集分析结果显示,其中BP共富集575个条目,CC共富集23个条目,MF共富集35个条目,分别导出前10条路径名称、基因个数、基因比例和log10(*P*)等数据绘制三合一柱状图及气泡图(图6)。GO分析结果显示,在生物过程方面,靶点显著富集于细胞迁移的正向调控、炎症反应的正向调控、一氧化氮代谢过程调控以及凋亡信号通路调控等;在细胞组分方面,主要富集于谷氨酸能突触、膜脂筏、突触后区及内质网腔等结构;在分子功能方面,则主要集中在细胞因子受体结合、核受体活性、肿瘤坏死因子受体超家族结合及磷酸酶结合等功能类别。KEGG通路分析共富集到126条信号通路,选取富集显著性排名前10的通路绘制气泡图(图7)。这些靶点主要富集在糖尿病并发症中的晚期糖基化终产物-受体(signaling pathway in diabetic complications, AGE-RAGE)信号通路、癌症相关通路、脂质与动脉粥样硬化、IL-17信号通路、TNF信号通路、T细胞受体信号通路、AD以及炎症性肠病等通路中,提示开心散可能通过调控上述通路发挥抗抑郁及改善认知功能的作用。

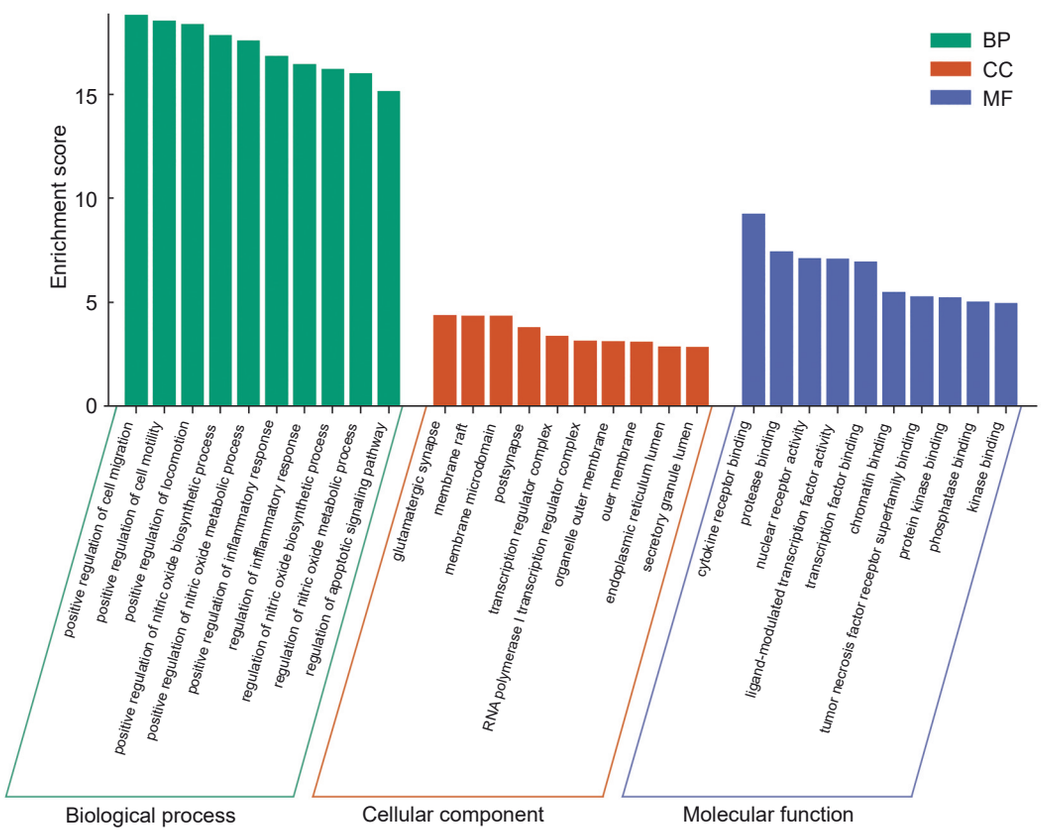


图6 GO功能富集图

Fig. 6 GO functional enrichment diagram

2.7 分子对接验证结果

从"成分-疾病-靶点"网络中选取节点度值排名前五的潜在有效成分,包括山柰酚、β-谷甾醇、豆甾醇、延胡索碱和8-异戊烯基山柰酚,将其与21个核心靶点取交集,最终选定共同靶点PTGS2作为分子对接对象。分子对接结果显示,上述五种活性成分均能与PTGS2靶点蛋白结合,其中山柰酚与PTGS2的结合能最低,表明其结合构象最为稳定,相互作用匹配度较高(表3,图8)。

本研究采用UHPLC/Q-TOF-MS技术从开心散中鉴定出81种化学成分,并检测到35个入血原型成分;结合TCMSP与SwissTarget-Prediction数据库筛选,共获得41个潜在药效成分。网络药理学分析进一步识别出56个共同作用靶点。GO功能富集分析表明,这些靶点主要参与细胞迁移、炎症反应、一氧化氮代

谢过程及凋亡信号通路等生物过程，分布于谷氨酸能突触、膜脂筏与突触后区等细胞组分，并在细胞因子受体结合、核受体活性等分子功能中发挥作用。KEGG通路分析提示，开心散可能通过AGE-RAGE、IL-17、TNF及阿尔茨海默病等相关信号通路发挥干预作用。“成分-疾病-靶点”网络分析显示，节点度值排名前五的活性成分为山柰酚（kaempferol）、β-谷甾醇（beta-sitosterol）、豆甾醇（stigmasterol）、延胡索碱（fumarine）和8-异戊烯基山柰酚（8-isopentenyl-kaempferol）。进一步将核心靶点与上述成分的作用靶点取交集，确定PTGS2为关键作用靶点。分子对接结果表明，PTGS2与各潜在活性成分均具有良好的结合亲和力，提示PTGS2可能是开心散改善抑郁症共病认知障碍的核心靶标，而山柰酚等成分为其潜在药效物质基础。综上，本研究初步揭示开心散具有多成分、多靶点、多通路的协同作用特点，可能通过调控神经炎症、细胞凋亡及突触功能等机制，在抑郁症与认知障碍共病治疗中发挥整体调节效应，体现了中药“异病同治”的科学内涵。

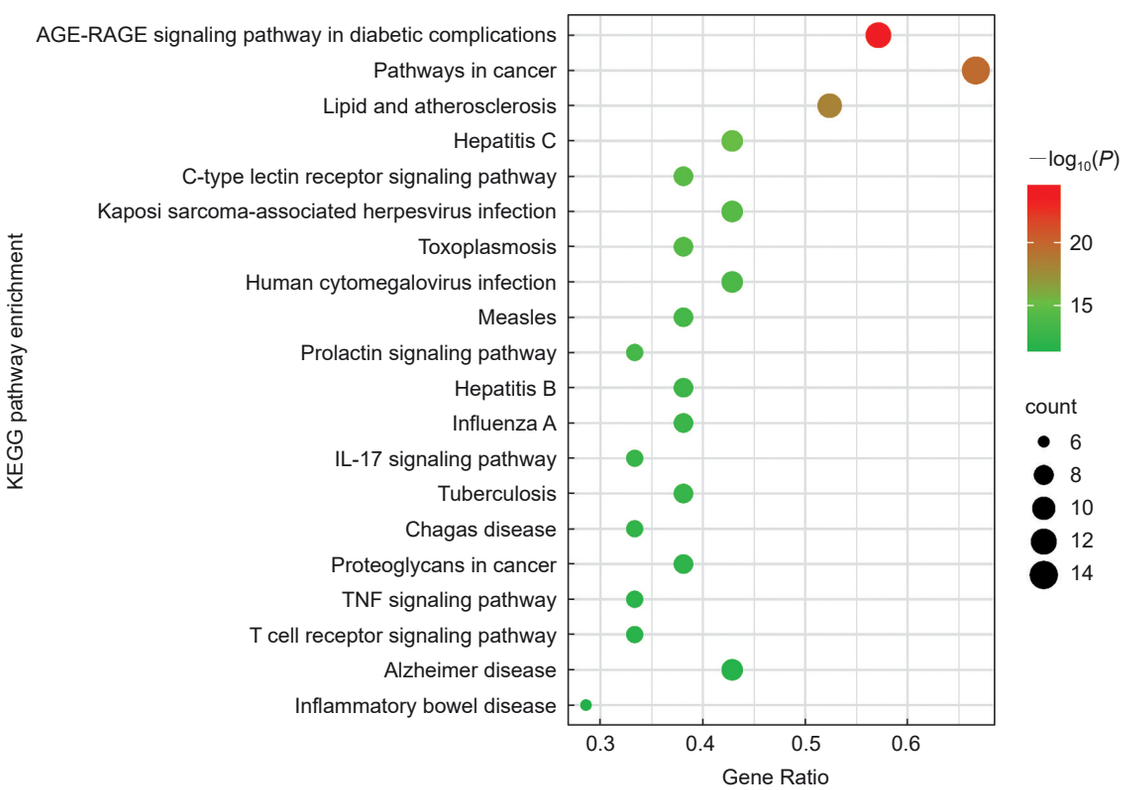


图7 KEGG通路富集分析（前20）

Fig. 7 KEGG pathway enrichment analysis (top 20)

表3 分子对接结合能结果

Table 3 Results of molecular docking binding energy

化合物	结合能/(kcal/mol)
kaempferol	−9.382
beta-sitosterol	−8.482
Stigmasterol	−9.123
Fumarine	−9.648
8-Isopentenyl-kaempferol	−9.118

3 讨论

抑郁症是一种严重危害人类健康且在全球范围内患病率持续增长的精神疾病，其发生发展与认知功能障碍密切相关。开心散作为治疗情志失调、健忘的经典名方，在改善抑郁症及相关认知障碍方面显示出良好的临床应用价值。方中远志宁心安神、祛痰开窍，适用于痰阻神蒙之证；人参补益五脏、安神益智，擅治心悸怔忡；石菖蒲豁痰开窍、理气活血，多用于湿浊蒙蔽清窍；茯苓利水渗湿、健脾安神，共奏理气化痰、开窍醒神之效[15]。已有研究报道，开心散中的皂苷类、寡糖酯类、黄酮类及三萜酸

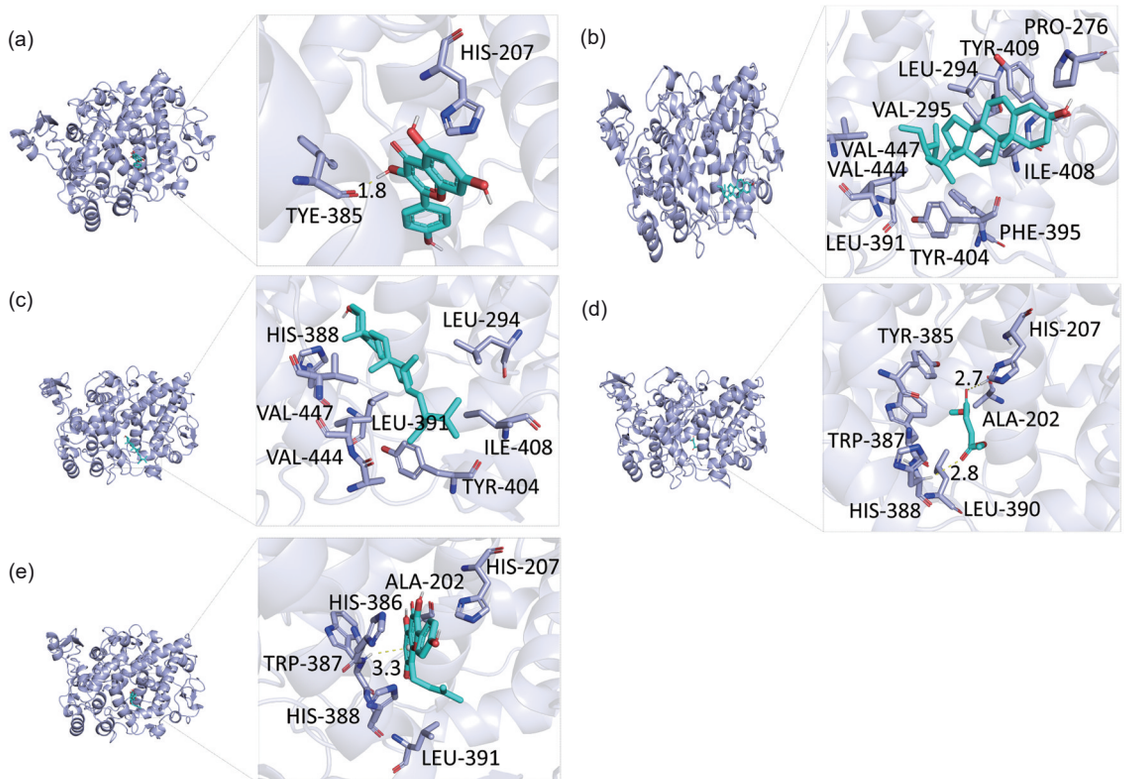


图8 分子对接结果

(a)山柰酚;(b)β-谷甾醇;(c)豆甾醇;(d)延胡索碱;(e)8-异戊烯基山柰酚

Fig. 8 Results of molecular docking

(a) kaempferol; (b) beta-sitosterol; (c) stigmasterol; (d) fumarine; (e) 8-isopentenyl-kaempferol

类等成分能够调控5-羟色胺系统、下丘脑-垂体-肾上腺轴以及神经营养因子通路,从而发挥抗抑郁与神经保护作用[16-18]。

本研究综合运用液质联用技术、网络药理学及分子对接方法,提示PTGS2可能是开心散发挥抗抑郁及改善认知功能作用的关键靶点。PTGS2即环加氧酶-2,又称环氧化酶-2(Cyclooxygenase-2,COX-2),是催化花生四烯酸转化为前列腺素E2(Prostaglandin E2,PGE2)的关键限速酶,也是神经炎症反应中的核心调控分子。当大脑受到感染、应激或缺血等刺激时,小胶质细胞等被激活,释放大量IL-1β、IL-6、TNF-α等促炎因子,诱发炎性级联反应[19-20]。PTGS2参与多种生理与病理过程,适当水平的PTGS2/PGE2信号有助于调节海马区长时程增强与抑制,二者均为学习记忆的细胞基础;而过度的PTGS2/PGE2信号则会抑制海马齿状回的神经发生,该过程与情绪和认知功能密切相关[21-24]。目前,越来越多的证据表明PTGS2与抑郁症和认知功能障碍存在密切联系。一些临床研究发现,PTGS2是阿尔茨海默病的关键血液生物标志物之一,其表达与记忆状态相关[25],且可通过药物调节;同时也发现抑郁症患者前额叶皮层与海马等脑区中PTGS2表达显著升高[26],提示其在治疗靶点中的潜在价值。在动物实验中,使用PTGS2抑制剂或敲除PTGS2基因可有效改善抑郁模型动物的行为绝望(强迫游泳、悬尾测试不动时间缩短)和快感缺失(糖水偏好增加)等核心抑郁样行为[27]。PTGS2在中枢神经系统中与神经炎症密切相关,其表达在抑郁状态下增强,有研究发现木犀草素可能通过调节PTGS2及相关炎症通路,发挥抗抑郁和神经保护作用[28]。此外,也有研究表明槲皮素可以通过下调PTGS2表达,抑制海马神经元铁死亡(降低Fe^{2+}、ROS等),改善抑郁行为[29](提升5-HT、DA等)。在认知功能障碍动物模型中,PTGS2/COX-2基因的过度表达与认知功能障

碍行为有着紧密联系，其调控机制与神经炎症有关。研究表明，在淀粉样蛋白β诱导的小鼠认知障碍模型中，COX-2在前额叶皮层表达显著上调，美洛昔康与姜黄素共纳米包裹可有效下调COX-2表达，减轻神经炎症，并显著改善小鼠在行为学测试中的记忆缺陷[30]。同样的，在LPS诱导的老年大鼠神经炎症模型中，也发现COX-2表达显著上调，使用IL-17A中和抗体可抑制LPS引起的海马区COX-2过度表达，同时减轻神经炎症反应及认知功能障碍[31]。也有研究发现衰老小鼠海马区的COX-2表达增加，而鹰嘴叶提取物（EA-L3）能剂量依赖性地抑制COX-2表达，同时降低TNF-α等炎症因子，改善认知功能[32]。

目前，开心散化学成分和药理作用研究已取得积极进展，但仍有一些问题需要进一步挖掘：一是物质基础不明确，开心散化学成分复杂，既往研究多关注单一成分或少数指标成分，缺乏对其整体化学成分及体内入血移行成分的系统鉴定。二是配伍机制不清：临床中开心散有多种配伍比例（如《千金要方》原方比例、后世化裁比例），不同比例如何影响药效成分的释放与协同，缺乏基于现代多组学技术的阐释。三是“异病同治”理论缺乏现代科学依据：开心散既用于抑郁症，又用于认知障碍，其“一方治多病”的共性机制（如共同靶点与通路）尚未通过系统药理学方法全面揭示。未来，我们可以结合开心散不同配伍比例的药效学比较，来阐明“君臣佐使”配伍的科学内涵；并利用空间代谢组学、单细胞测序等更前沿技术，揭示开心散在脑区特异性作用机制；同时开展体内外实验验证网络药理学预测的关键通路和作用靶点。

综上所述，开心散可能通过多种活性成分协同作用，抑制神经炎症中PTGS2的过度表达，减少PGE2生成，从而减轻炎症损伤、保护神经元功能，最终改善抑郁样行为与认知功能障碍，体现了中药多成分、多靶点、整体调控的作用特点。尽管本研究通过综合分析方法初步揭示了开心散的作用机制，但其具体药效物质基础及体内通路调控细节仍需通过后续实验进一步验证。

4 结论

本研究通过整合血清药物化学与网络药理学方法，系统解析了开心散在“异病同治”抑郁症与认知障碍中的多成分、多靶点、多通路作用机制。研究发现，开心散中的山柰酚、β-谷甾醇、豆甾醇、延胡索碱及8-异戊烯基山柰酚等关键成分，可能通过作用于PTGS2等核心靶点，调控AGE-RAGE、IL-17、TNF等与神经炎症、细胞凋亡及突触功能密切相关的信号通路，从而发挥抗抑郁与改善认知障碍的整体调节作用。这一发现不仅阐释了开心散“异病同治”的传统理论，也为理解其现代药理学机制提供了科学依据。相比于以往研究多聚焦于单一成分或通路，本研究从系统层面阐释了复方中药开心散的整体调控优势，尤其是在PTGS2介导的神经炎症通路中的协同干预作用，进一步拓展了其在神经精神共病治疗中的潜在价值。然而，本研究仍以生物信息学预测和分子对接为主，缺乏体内外实验验证，未来需结合基因敲除、动物行为学及分子生物学实验，深入探讨PTGS2在开心散干预过程中的具体调控分子机制及其与其他靶点的协同作用，以全面揭示其“异病同治”的深层科学内涵。

参考文献：

[1] Yang L, Deng Y T, Leng Y, *et al*. Depression, Depression Treatments, and Risk of Incident Dementia: A Prospective Cohort Study of 354, 313 Participants[J]. *Biol Psychiatry*, 2023, **93**(9): 802-809. DOI: 10.1016/j.biopsych.2022.08.026.

[2] Smith K. Mental Health: A World of Depression[J]. *Nature*, 2014, **515**(7526): 181. DOI:10.1038/515180a.

[3] Cui L L, Li S, Wang S M, *et al*. Major Depressive Disorder: Hypothesis, Mechanism, Prevention and Treatment [J]. *Sig Transduct Target Ther*, 2024, **9**: 30. DOI:10.1038/s41392-024-01738-y.

[4] Jia L F, Du Y F, Chu L, *et al*. Prevalence, Risk Factors, and Management of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Adults Aged 60 Years or Older in China: a Cross-sectional Study[J]. *Lancet Public Health*, 2020, **5**(12): e661-e671. DOI:10.1016/S2468-2667(20)30185-7.

[5] 李永金, 顾振纶, 陈月芳, 等. 槲皮素对阿尔茨海默病大鼠学习记忆影响及与海马细胞凋亡关系的研究[J]. 中草药, 2003, **34**(7): 632-635. DOI: 10.3321/j.issn:0253-

2670.2003.07.027.
Li Y J, Gu Z L, Chen Y F, *et al*. Study on Relationship between Effects of Quercetin on Learning and Memory in Alzheimer's Disease Rats and Apoptosis of Hippocampus Cells[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2003, **34**(7): 632−635. DOI: 10.3321/j.issn:0253-2670.2003.07.027.

[6] Ma J C, Zhang H L, Huang H P, *et al*. Antidepressant-like Effects of Z-ligustilide on Chronic Unpredictable Mild Stress-induced Depression in Rats[J]. *Exp Ther Med*, 2021, **22**(1): 677. DOI:10.3892/etm.2021.10109.

[7] Zhu Y, Duan X Z, Cheng X X, *et al*. Kai-Xin-San, a Standardized Traditional Chinese Medicine Formula, Upregulates the Expressions of Synaptic Proteins on Hippocampus of Chronic Mild Stress Induced Depressive Rats and Primary Cultured Rat Hippocampal Neuron[J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, **193**: 423−432. DOI: 10.1016/j.jep.2016.09.037.

[8] 王海霞, 姜宁, 吕静薇, 等. 开心散抗抑郁、改善学习记忆作用及机制研究进展[J]. 中草药, 2020, **51**(14): 3802−3813. DOI: 10.7501/j. issn. 0253-2670.2020.14.027.
Wang H X, Jiang N, Lü J W, *et al*. Review of Anti-depression and Improving Learning and Memory Activities of Kaixin Powder and Their Mechanisms[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2020, **51**(14): 3802−3813. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.14.027.

[9] 刘彦宏, 徐红丹, 董晓红, 等. 开心散抗抑郁和抗阿尔茨海默病的药理作用及其机制研究[J]. 中药材, 2023, **46**(7): 1836−1842. DOI:10.13863/j.issn1001-4454.2023.07.044.
Liu Y H, Xu H D, Dong X H, *et al*. Pharmacological Effects and Mechanism of Kaixinsan on Depression and Alzheimer's Disease[J]. *J Chin Med Mater*, 2023, **46**(7): 1836−1842. DOI:10.13863/j.issn1001-4454.2023.07.044.

[10] Beurel E, Toups M, Nemeroff C B. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble[J]. *Neuron*, 2020, **107**(2): 234−256. DOI: 10.1016/j.neuron.2020.06.002.

[11] Hu Y, Chen C, Wang Y C, *et al*. The Effects of KaiXin-San on Depression and Its Association with Lipid Profiles: A Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled Trial[J]. *Phytomedicine*, 2021, **83**: 153467. DOI:10.1016/j.phymed.2021.153467.

[12] Zhou X J, Wang J, Lu Y P, *et al*. Anti-depressive Effects of Kai-Xin-san on Lipid Metabolism in Depressed Patients and CUMS Rats Using Metabolomic Analysis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, **252**: 112615. DOI: 10.1016/j.jep.2020.112615.

[13] 张华敏, 刘思鸿, 高宏杰, 等. 复方中药网络药理学方法研究进展[J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, **19**(10): 1270−1273. DOI:10.14009/j.issn.1672-2124.2019.10.035.
Zhang H M, Liu S H, Gao H J, *et al*. Research Progress of Network Pharmacology Method of Compound Traditional Chinese Medicine[J]. *Eval Anal Drug Use Hosp China*, 2019, **19**(10): 1270−1273. DOI: 10.14009/j. issn. 1672-2124.2019.10.035.

[14] 杨雅丽, 闵冬雨, 刘勇明, 等. 基于WDFY1/TLR4/NF-κB信号通路探讨开心散对APP/PS1小鼠神经炎症的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2025, **32**(5): 90−97. DOI:10.19879/j.cnki.1005-5304.202409338.
Yang Y L, Min D Y, Liu Y M, *et al*. Effects of Kanxin Powder on Neuroinflammation in APP/PS1 Mice Based on WDFY1/TLR4/NF- KB Signaling Pathway[J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med*, 2025, **32**(5): 90−97. DOI: 10.19879/j.cnki.1005-5304.202409338.

[15] 刘彦廷, 蔡忠明, 陈应柱.《千金要方》"开心散"对血管性痴呆患者血浆ICAM-1影响研究[J]. 中医药临床杂志, 2015, **27**(10): 1423−1425. DOI:10.16448/j.cjtcm.2015.0532.
Liu Y T, Cai Z M, Chen Y Z. The Effects of Kaixinsan in Qianjinyaofang for Ready Reference on Plasma ICAM-1 in Patients with Vascular Dementia[J]. *Clin J Tradit Chin Med*, 2015, **27**(10): 1423−1425. DOI: 10.16448/j.cjtcm.2015.0532.

[16] 孙永康, 孙田烨, 李明远, 等. 开心散现代药理作用及作用机制研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, **27**(4): 650−654. DOI:10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2021.04.030.
Sun Y K, Sun T Y, Li M Y, *et al*. Study on Modern Pharmacological Action and Mechanism of Kaixinsan[J]. *J Basic Chin Med*, 2021, **27**(4): 650−654. DOI:10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2021.04.030.

[17] 高耀, 吴丹, 田俊生, 等. 逍遥散和开心散"同病异治"抑郁症的网络药理学作用机制研究[J]. 中草药, 2018, **49**(15): 3483−3492. DOI:10.7501/j.issn.0253-2670.2018.15.004.
Gao Y, Wu D, Tian J S, *et al*. Mechanism of Network Pharmacology of Xiaoyao Powder and Kaixin Powder in Treating Depression with "Same Disease with Different Treatments"[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2018, **49**(15): 3483−3492. DOI:10.7501/j.issn.0253-2670.2018.15.004.

[18] 师冉, 宗鑫, 滕佳林, 等. 开心散对SAMP8小鼠神经递质的影响[J]. 中国老年学杂志, 2017, **37**(21): 5249−5251. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2017.21.014.
Shi R, Zong X, Teng J L, *et al*. Effect of Kaixinsan on Neurotransmitters in SAMP8 Mice[J]. *Chin J Gerontol*, 2017, **37**(21): 5249−5251. DOI: 10.3969/j. issn. 1005-9202.2017.21.014.

[19] Minghetti L. Cyclooxygenase-2 (COX-2) in Inflammatory and Degenerative Brain Diseases[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2004, **63**(9): 901−910. DOI: 10.1093/jnen/

63.9.901.

[20] Shah M, Parmar R, Patel K, *et al*. Indole-based COX-2 Inhibitors: A Decade of Advances in Inflammation, Cancer, and Alzheimer's Therapy[J]. *Bioorg Chem*, 2024, **153**: 107931. DOI:10.1016/j.bioorg.2024.107931.

[21] Combrinck M. Levels of CSF Prostaglandin E2, Cognitive Decline, and Survival in Alzheimer's Disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, **77**(1): 85−88. DOI: 10.1136/jnnp.2005.063131.

[22] Dhull D K, Jindal A, Dhull R K, *et al*. Neuroprotective Effect of Cyclooxygenase Inhibitors in ICV-STZ Induced Sporadic Alzheimer's Disease in Rats[J]. *J Mol Neurosci*, 2012, **46**(1): 223−235. DOI: 10.1007/s12031-011-9583-6.

[23] Kumar A, Seghal N, Padi S V, *et al*. Differential Effects of Cyclooxygenase Inhibitors on Intracerebroventricular Colchicine-induced Dysfunction and Oxidative Stress in Rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, **551**(1/2/3): 58−66. DOI:10.1016/j.ejphar.2006.08.076.

[24] Rodrigues E C, Lemos T, Gouvea B, *et al*. Kinesthetic Motor Imagery Modulates Body Sway[J]. *Neuroscience*, 2010, **169**(2): 743−750. DOI: 10.1016/j. neuroscience.2010.04.081.

[25] Niculescu A B, Le-niculescu H, Roseberry K, *et al*. Blood Biomarkers for Memory: Toward Early Detection of Risk for Alzheimer Disease, Pharmacogenomics, and Repurposed Drugs[J]. *Mol Psychiatry*, 2020, **25**(8): 1651−1672. DOI:10.1038/s41380-019-0602-2.

[26] Yasojima K, Schwab C, Mcgeer E G, *et al*. Distribution of Cyclooxygenase-1 and Cyclooxygenase-2 mRNAs and Proteins in Human Brain and Peripheral Organs[J]. *Brain Res*, 1999, **830**(2): 226−236. DOI:10.1016/s0006-8993(99)01389-x.

[27] Sil S, Ghosh T. Role of Cox-2 Mediated Neuroinflammation on the Neurodegeneration and Cognitive Impairments in Colchicine Induced Rat Model of Alzheimer's Disease[J]. *J Neuroimmunol*, 2016, **291**: 115−124. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2015.12.003.

[28] Zhou J Y, Wu Z Y, Zhao P. Luteolin and Its Antidepressant Properties: From Mechanism of Action to Potential Therapeutic Application[J]. *J Pharm Anal*, 2025, **15**(4): 101097. DOI:10.1016/j.jpha.2024.101097.

[29] Zhu Q, Han Y S, He Y, *et al*. Quercetin Inhibits Neuronal Ferroptosis and Promotes Immune Response by Targeting Lipid Metabolism-related Gene *PTGS2* to Alleviate Breast Cancer-related Depression[J]. *Phytomedicine*, 2024, **130**: 155560. DOI: 10.1016/j. phymed.2024.155560.

[30] Gutierrez M E Z, Savall A S P, Da Luz Abreu E, *et al*. Co-nanoencapsulated Meloxicam and Curcumin Improves Cognitive Impairment Induced by Amyloid-beta Through Modulation of Cyclooxygenase-2 in Mice[J]. *Neural Regen Res*, 2021, **16**(4): 783−789. DOI:10.4103/1673-5374.295339.

[31] Sun J, Zhang S S, Zhang X, *et al*. IL-17A Is Implicated in Lipopolysaccharide-induced Neuroinflammation and Cognitive Impairment in Aged Rats *via* Microglial Activation[J]. *J Neuroinflammation*, 2015, **12**: 165. DOI: 10.1186/s12974-015-0394-5.

[32] Gurung P, Lim J, Thapa Magar T B, *et al*. *Euonymus alatus* Leaf Extract Attenuates Effects of Aging on Oxidative Stress, Neuroinflammation, and Cognitive Impairment[J]. *Antioxidants*, 2024, **13**(4): 433. DOI: 10.3390/antiox13040433.