

基于网络药理学探讨鱼油抗抑郁作用机制

朱 岳, 吴 睿*, 金灵泰, 王梦琳, 鞠莹辉, 徐先进

(中国科学技术大学附属第一医院离子医学中心(合肥离子医学中心)药剂科 合肥 230088)

摘要 目的: 运用网络药理学的方法探讨鱼油抗抑郁的作用机制。方法: 通过 PharmMapper、SwissTargetPrediction、DrugBank、GeneCards 以及 Disgenet 等数据库获得鱼油治疗抑郁症的作用靶点; 利用 String 网站与 Cytoscape 软件获得蛋白互作网络分析; 通过 DAVID 6.8 数据库对潜在作用靶点进行富集分析; 使用 Cytoscape 软件绘制成分靶点通路可视化网络图。结果: 鱼油主要通过 EPA 与 DHA 发挥抗抑郁作用, 其治疗抑郁症的相关靶点共 115 个, 主要为 MAPK3、MAPK1、CASP3、PPARG、PPARA、PTGS2、DRD2 等。这些核心靶点作用于 5-羟色胺能突触通路、PPAR 信号通路、花生四烯酸代谢通路等信号通路、神经活性配体-受体相互作用信号通路, 调节对药物的反应、类固醇激素介导的信号通路、氧化-还原过程等生物过程, 发挥抗抑郁作用。结论: 鱼油有助于治疗抑郁症具有多靶点、多通路的特点, 可能通过 5-羟色胺能突触通路、PPAR 信号通路、神经活性配体-受体相互作用信号通路、花生四烯酸代谢通路等发挥抗抑郁作用。

关键词 鱼油; 抑郁症; 网络药理学

文章编号 1009-7848(2023)08-0114-10 **DOI**: 10.16429/j.1009-7848.2023.08.013

抑郁症是一种常见的精神疾病, 其主要临床特征包括情绪低落、悲伤、活动减少、失眠等^[1]。严重的抑郁症会增加其它疾病和自杀的风险, 是导致残疾的主要原因^[2]。全球约有 2.8 亿人患有抑郁症, 是造成总体疾病负担的主要原因之一^[3]。然而, 目前临床治疗抑郁症的药物作用单一, 可能会导致副作用和耐药性^[4-5]。鱼油是一种从多脂鱼类中提取的油脂, 富含二十碳五烯酸(Eicosapentaenoic acid, EPA) 和二十二碳六烯酸(Docosahexaenoic acid, DHA) 等 ω -3 多不饱和脂肪酸(Polyunsaturated fatty acids, PUFAs)^[6]。DHA、EPA 等人体必需脂肪酸, 人体自身无法合成, 需从饮食中摄入。临床研究表明, ω -3PUFAs 具有抗抑郁的作用^[7-8], 且具备良好的研究和应用前景。然而, 目前 ω -3PUFAs 抗抑郁的作用机制还不十分明确, 并且可能十分复杂。

网络药理学是一门以系统生物学、生物信息学和经典药理学理论为基础的学科, 其通过疾病-靶点-药物相互作用关系, 来预测药物治疗疾病的机制。应用网络药理学技术探讨鱼油抗抑郁的作用机制是一个很好的方法, 研究结果可为鱼油抗抑郁作用提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 鱼油各成分作用靶点的获取

鱼油主要包括 EPA 与 DHA。利用 Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 数据库获取 EPA、DHA 化学结构, 并将其输入 PharmMapper (<http://lilab-ecust.cn/pharmmapper/index.html>) 和 SwissTargetPrediction (<http://swisstargetprediction.ch/>) 网站进行分析预测, 以获取 EPA、DHA 的作用基因靶点。之后, 通过 DrugBank (<https://go.drugbank.com/>) 数据库搜索试验证实的作用靶点。

1.2 抑郁症相关致病基因获取

利用 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>) 和 DisGeNet 数据库 (<https://www.disgenet.org/dbinfo>), 以“depression”为关键词进行检索, 以筛选出与抑郁症相关的基因。

1.3 鱼油抗抑郁核心靶点的筛选

利用 Venny 2.1.0 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>) 将收集的鱼油所有对应靶点和抑郁症疾病相关的基因取交集得出鱼油抗抑郁的潜在靶点, 并绘制维恩图。

1.4 鱼油有助于治疗抑郁症关键靶点蛋白互作网络的构建

利用 String (<http://string-db.org>) 数据库, 首先将研究物种设为“*Homo sapiens*”。接着, 将鱼油有助于治疗抑郁症的潜在靶点上传到 String

收稿日期: 2022-08-15

第一作者: 朱岳, 男, 硕士, 主管药师

通信作者: 吴睿 E-mail: yekwurui@163.com

(Version 11.0)数据库中,进行蛋白质-蛋白质的相互作用分析。通过分析得出鱼油有助于治疗抑郁症的关键靶点蛋白互作网络 (Protein-protein interaction network, PPI 网络)。基于这些结果,将度值(degree)大于 2 倍中位数的靶点视为核心靶点。

1.5 基因本体论(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析

利用 DAVID 6.8 数据库对鱼油和抑郁症的共同作用靶点进行 GO 功能富集分析和 KEGG 信号通路富集分析。GO 功能富集分析由分子功能(Molecular function, MF)、生物过程(Biological process, BP)、细胞组成(Cellular component, CC)3 个部分组成。最后通过微生信(<http://www.bioinformatics.com.cn/>)在线作图网站将分析结果进行可视化。

1.6 “鱼油-活性成分-靶点-通路”网络构建

运用 Cytoscape 3.9 软件,建立鱼油活性成分-靶点-通路网络图。在网络图中,将鱼油、活性成分、关键靶点或通路表示为节点,将鱼油、活性成分、靶点和信号通路之间的关系表示为边。

2 结果

2.1 鱼油的潜在靶点和抑郁症致病基因的获取

利用 PharmMapper、DrugBank、SwissTarget-Prediction 数据库收集鱼油 2 种主要生物活性成分的潜在靶点。去重后,共筛选出 535 个潜在作用靶点。同时,利用 GeneCards 数据库、DisGeNet 数据库收集得到抑郁症相关靶点 3 191 个。

2.2 鱼油抗抑郁核心靶点的筛选

利用 Venny 2.1.0 将鱼油的 535 个作用靶点与抑郁症疾病相关的 3 191 个靶点取交集,发现鱼油的作用靶点与抑郁症相关靶点取交集共获得 115 个共同作用靶点(图 1)。

2.3 鱼油抗抑郁关键靶点蛋白互作网络的构建

将 115 个共同作用靶点导入 STRING(Version 11.0)数据库,生物物种限定为“*Homo sapiens*”,获取蛋白相互作用关系,生成鱼油治疗抑郁症的 PPI 网络,并在 Cytoscape 3.9 软件中进行 PPI 网络的可视化。如图 2 可知,图中包含 110 靶蛋白节点,

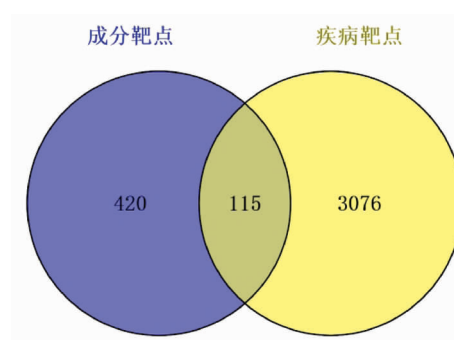


图 1 鱼油与抑郁症交集靶点维恩图

Fig.1 Venn diagram of intersection targets of fish oil and depression

共 609 条相互作用连线。110 个共同作用靶点中,将度值(degree)大于 2 倍中位数(degree>16)的靶点视为核心靶点,共获取排名靠前的靶点有 20 个,包括 ALB、CASP3、MAPK3、PPARG、PPARA、PTGS2、MMP9、BDNF、ACE、MAPK1、ICAM1、CREB1 等(表 1),提示上述靶点在 PPI 网络中发挥了重要作用,很可能是鱼油抗抑郁的关键靶点。

2.4 GO 富集分析和 KEGG 通路富集分析

利用 DAVID 6.8 数据库,对 115 个交集靶点进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析($P<0.05$),并用微生信在线作图网站对分析结果进行可视化。GO 功能富集分析由 MF、BP、CC 3 个部分组成。BP 共富集到 268 条,排名靠前的有对药物的反应、类固醇激素介导的信号通路、氧化-还原过程、调节血压等。CC 共富集到 42 条,排名靠前的主要是内质网膜、细胞外分泌体、蛋白质复合物、线粒体外膜与髓鞘等。MF 共富集到 71 条,排名靠前的有类固醇激素受体活性、RNA 聚合酶 II 转录因子活性、药物结合、氧化-还原酶活性、内肽酶活性与酶结合等。选取每项按 P 值最小的前 10 条进行展示,如图 3 所示。KEEG 通路共富集到 55 条,排名靠前的通路主要有 5-羟色胺能突触通路、PPAR 信号通路、花生四烯酸代谢通路、神经活性配体-受体相互作用信号通路、cAMP 信号通路、TNF 信号通路与神经营养因子信号通路等。这表明鱼油可能通过作用于多种信号通路发挥抗抑郁作用。按 P 值最小的前 20 条结果展示在表 2 和图 4 中。

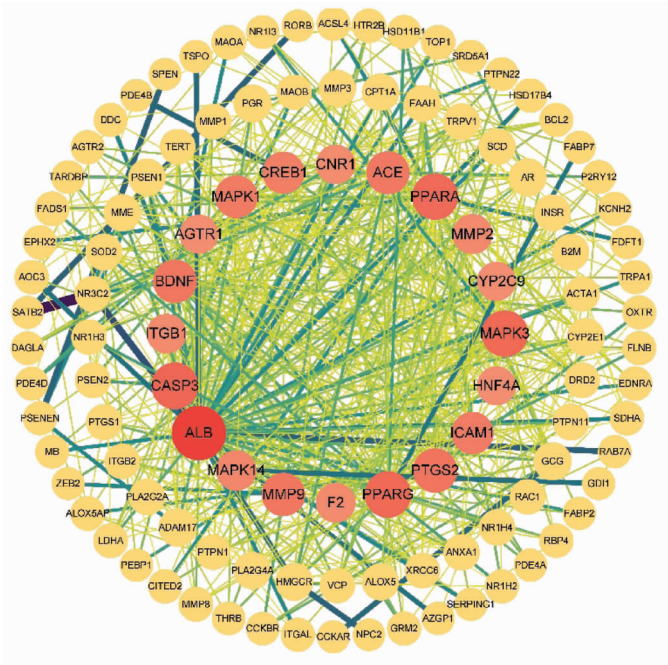


图 2 鱼油抗抑郁的潜在靶点 PPI 网络

Fig.2 PPI network of fish oil for the treatment of depression

表 1 PPI 网络分析结果(度值 > 16)

Table 1 Results of PPI network analysis (degree > 16)

靶点	全名	度值
ALB	白蛋白	59
CASP3	胱天蛋白酶 3	39
MAPK3	丝裂原活化蛋白激酶 3	38
PPARG	过氧化物酶体增殖物激活受体 γ	38
PPARA	过氧化物酶体增殖物激活受体 α	37
PTGS2	前列腺素内过氧化物合酶 2	32
MMP9	基质金属蛋白酶 9	30
BDNF	脑源性神经营养因子	30
ACE	血管紧张素转化酶	29
MAPK1	丝裂原活化蛋白激酶 1	28
ICAM1	细胞间黏附分子 1	27
CREB1	cAMP 反应元件结合蛋白 1	26
MAPK14	丝裂原活化蛋白激酶 14	22
MMP2	基质金属蛋白酶 2	21
ITGB1	整合素 beta-1	20
F2	凝血因子 II	20
CNR1	大麻素受体 1	19
CYP2C9	细胞色素 p450 家族 2 亚家族 c	18
AGTR1	血管紧张素 II 受体 1 型	18
HNF4A	肝细胞核因子 4 α	18

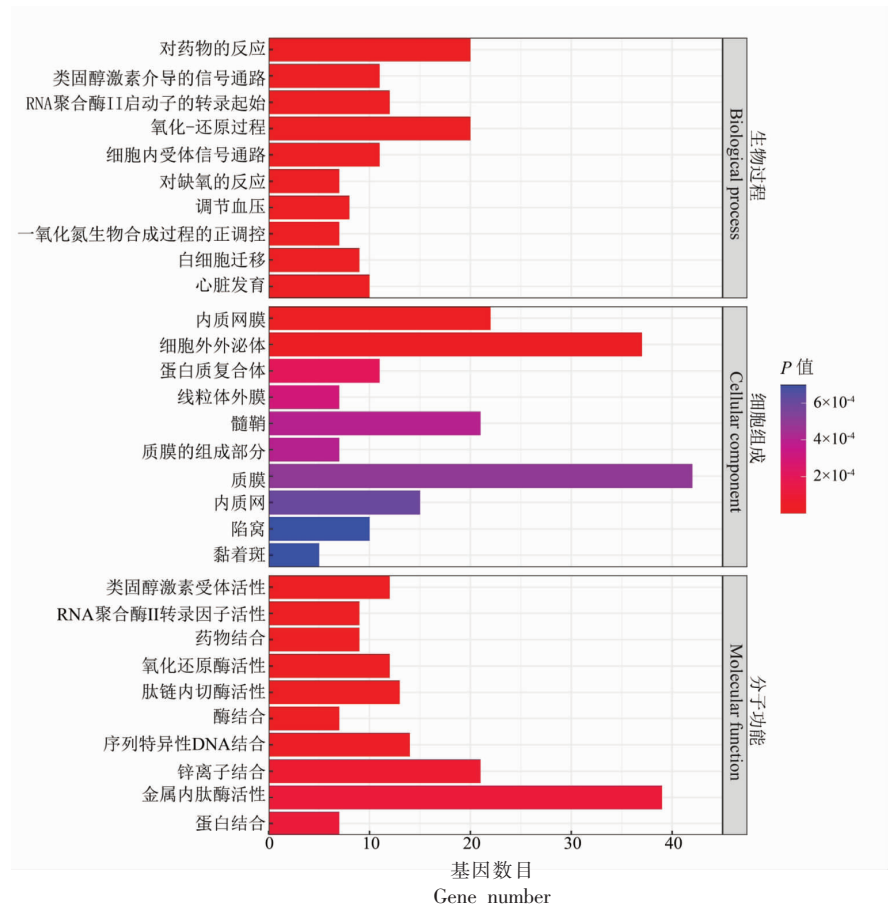


图 3 鱼油抗抑郁潜在作用靶点 GO 富集分析

Fig.3 GO enrichment analysis of potential targets of fish oil in treatment of depression

表 2 KEGG 富集分析 (前 20 条)

Table 2 KEGG enrichment analysis (Top 20)

信号通路	数目	靶点
5-羟色胺能突触通路	12	CYP2C9、DDC、MAOB、MAOA、ALOX5、CASP3、HTR2B、PLA2G4A、MAPK1、PTGS2、MAPK3、PTGS1
PPAR 信号通路	9	FABP2、CPT1A、MMP1、SCD、FABP7、NR1H3、ACSL4、PPARG、PPARA
花生四烯酸代谢	8	CYP2C9、ALOX5、EPHX2、PLA2G2A、PLA2G4A、CYP2E1、PTGS2、PTGS1
神经活性配体-受体相互作用	15	OXTR、THRB、HTR2B、TRPV1、F2、ADRA2B、GRM2、EDNRA、CCKAR、CCKBR、CNR1、AGTR1、TSPO、AGTR2、DRD2
可卡因成瘾	7	GRM2、DDC、CREB1、MAOB、MAOA、BDNF、DRD2
cAMP 信号通路	12	EDNRA、OXTR、CREB1、BDNF、PDE4D、PDE4B、PDE4A、MAPK1、RAC1、DRD2、PPARA、MAPK3
TNF 信号通路	9	CREB1、CASP3、MMP3、MAPK1、MAPK14、PTGS2、MMP9、ICAM1、MAPK3
白细胞经内皮细胞迁移	9	ITGB1、MMP2、ITGB2、PTPN11、RAC1、ITGAL、MAPK14、MMP9、ICAM1
神经营养因子信号通路	9	BDNF、PSEN2、BCL2、MAPK1、PTPN11、RAC1、PSEN1、MAPK14、MAPK3
百日咳	7	ITGB1、CASP3、ITGB2、SERPING1、MAPK1、MAPK14、MAPK3
胰岛素抵抗	8	PTPN1、CPT1A、CREB1、NR1H2、INSR、NR1H3、PTPN11、PPARA
自然杀伤细胞介导的细胞毒性	8	CASP3、ITGB2、MAPK1、PTPN11、RAC1、ITGAL、ICAM1、MAPK3

(续表 2)		
信号通路	数目	靶点
VEGF 信号通路	6	PLA2G4A、MAPK1、RAC1、MAPK14、PTGS2、MAPK3
苯丙氨酸代谢	4	AOC3、DDC、MAOB、MAOA
癌症中的蛋白聚糖	10	ITGB1、CASP3、MMP2、MAPK1、PTPN11、FLNB、RAC1、MAPK14、MMP9、MAPK3
阿尔茨海默病	9	PSENEN、ADAM17、MME、CASP3、PSEN2、MAPK1、PSEN1、SDHA、MAPK3
Rap1 信号通路	10	ITGB1、CNR1、INSR、ITGB2、MAPK1、RAC1、ITGAL、DRD2、MAPK14、MAPK3
膀胱癌	5	MMP1、MMP2、MAPK1、MMP9、MAPK3
癌症信号通路	14	ITGB1、MMP1、MMP2、PTGS2、MMP9、AR、EDNRA、CASP3、BCL2、AGTR1、MAPK1、PPARG、RAC1、MAPK3
逆行内源性大麻素信号	7	FAAH、DAGLA、CNR1、MAPK1、MAPK14、PTGS2、MAPK3

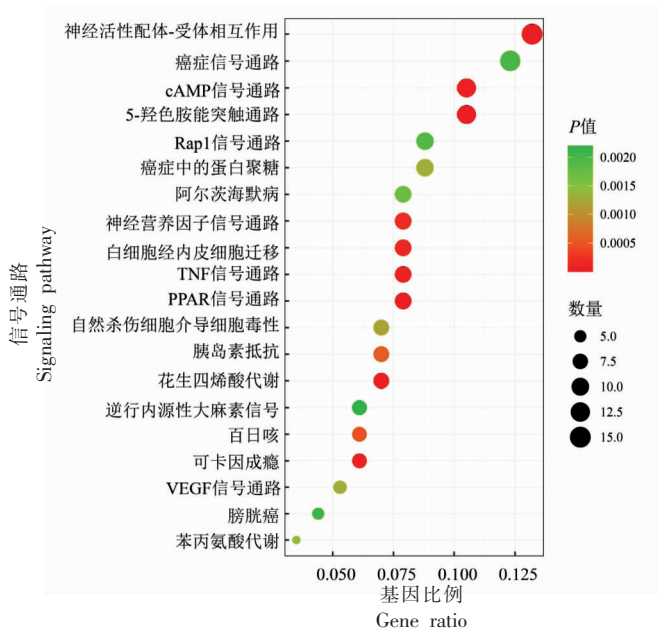


图 4 鱼油抗抑郁潜在作用靶点 KEGG 通路富集分析

Fig.4 KEGG pathway enrichment analysis of potential targets of fish oil in treatment of depression

2.5 “鱼油-成分-靶点-通路”网络构建与分析

利用 Cytoscape 3.9 软件,构建“鱼油-活性成分-靶点-通路”网络,见图 5。该网络清晰展示了鱼油-活性成分-靶点-通路之间的关系。通过内置的 Network Analyzer 插件,对网络拓扑学参数进行分析。结果显示,鱼油活性成分 DHA 和 EPA 的度值分别为 81,84,这表明在治疗抑郁症的过程中,这两种活性成分发挥了重要作用。此外,具有较高度值的靶点主要包括 MAPK3、MAPK1、MAPK14、CASP3、RAC1、PTGS2、ITGB1、ITGB2、MMP2、MMP9、DDC、EDNRA、DRD2、PTPN11、ITGAL、BDNF 和

CREB1 等。

3 讨论

抑郁症是一种精神疾病,其特征是持续的情绪低落、失去兴趣、感觉疲倦或精力不足和失眠等。抑郁症的发病原因较为复杂,其中竞争压力的增加、生活习惯不规律以及对社会环境适应性较弱是比较重要的诱发因素。目前临床上常用的抗抑郁药物仅对三分之一的患者产生明显改善作用,且会导致一定的副作用和耐药性。 ω -3PUFAs 主要包括 EPA 与 DHA,是存在于鱼油中的必需脂

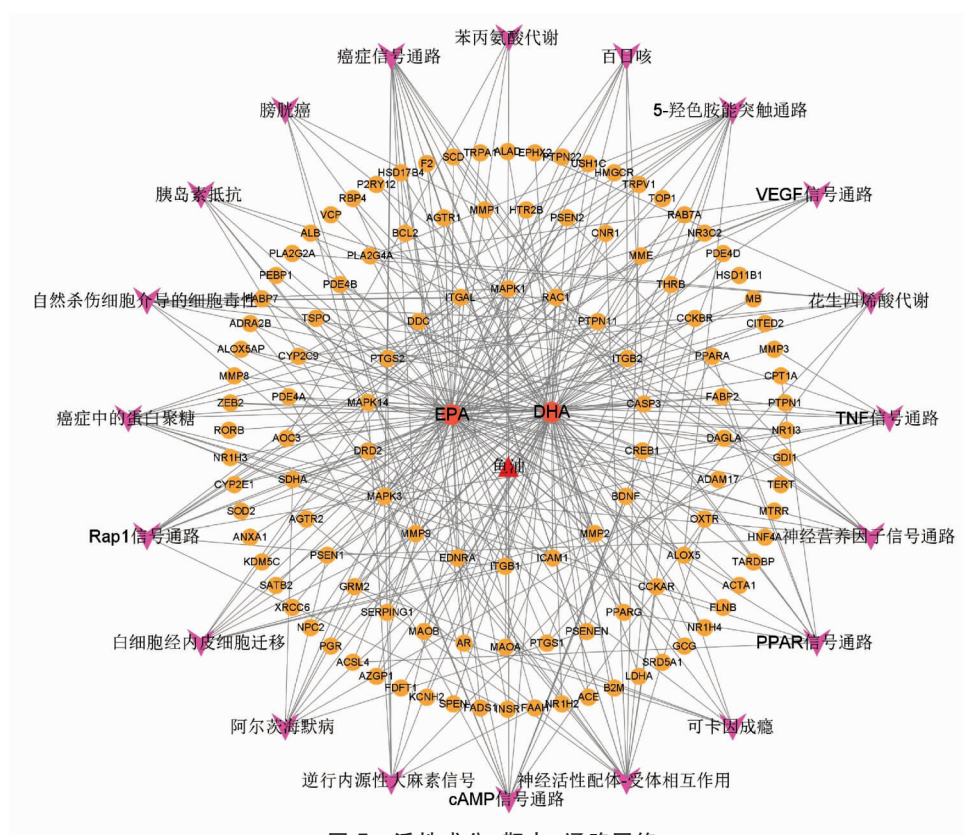


图 5 活性成分-靶点-通路网络

Fig.5 Compounds - targets - pathway network

肪酸,在平衡抑郁症的炎症和神经生物学机制中发挥重要作用。DHA 和 EPA 的抗炎作用已在各种与神经炎症相关的试验模型中得到证实,包括中风、阿尔茨海默病和帕金森氏病^[9-11]。流行病学研究发现,高 ω -3PUFAs 摄入可降低抑郁患病率和严重程度^[12]。临床试验表明,与安慰剂相比,补充 DHA 和 EPA 可减轻重度抑郁症患者的神经精神症状^[13-14]。临床前研究表明,缺乏 ω -3PUFAs 饮食的啮齿动物对慢性抑制应激表现出更敏感的行为反应,而饮食中富含 ω -3PUFAs 可减弱行为变化。然而, ω -3PUFAs 的抗抑郁机制尚未完全确定。本研究采用网络药理学的方法探讨鱼油抗抑郁作用的潜在作用靶点和可能的机制,以期对后续深入研究提供方向和思路。

本研究结果表明鱼油抗抑郁主要通过 MAPK3、MAPK1、CASP3、PPARG、PPARA、PTGS2、DRD2、BDNF、CREB1 等核心靶点发挥作用。MAPK3 与 MAPK1 是丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 家族的重要成员,参与细胞增殖、分化与

脂代谢等多种生化过程。先前的研究报道 MAPK1 参与抗抑郁作用^[15-17]。CASP3 是一种介导细胞凋亡的关键蛋白酶^[18]。研究发现,抑郁动物海马区域的 CASP3 蛋白水平升高,神经元凋亡^[19-21]。PPARG 与 PPARA 属于过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPARs),与炎症反应、细胞分化和糖脂代谢有关。有研究发现鱼油中的 EPA 和 DHA 可以激活 PPARs,通过影响核因子 κ B 的核转运^[22],从而降低促炎性细胞因子表达产生抗炎作用^[23],最终实现其抗抑郁作用。前列腺素内过氧化物合酶 2 (PTGS2) 是前列腺素生物合成的关键限速酶,其可通过调节神经炎症反应而发挥抗抑郁作用^[24]。脑源性神经营养因子 (BDNF) 是一种常见的神经营养因子 (NTF),具有对神经元再生和突触可塑性调节等作用,也可促进 5-HT、多巴胺等神经递质的合成。研究表明抑郁症与海马与前额叶皮层中 BDNF 表达降低有关^[25-27]。抑郁症患者海马及前额皮质中 BDNF 的水平显著降低,而经抗抑郁药物干预后,患者海马及前额皮质中 BDNF 含量显

著提升。cAMP 效应元件结合蛋白(CREB)是神经元存活所必需的重要转录元件,而 BDNF 是磷酸化 CREB(p-CREB)的主要转录产物,作为 BDNF 的上游蛋白,可以调控 BDNF 的表达。同时,CREB 已被证实与抑郁症的发病机制有关,是对其抗抑郁作用研究最多的转录因子之一^[28]。综上,推测鱼油通过多靶点协同发挥抗抑郁作用。

KEGG 通路富集分析结果显示,鱼油抗抑郁的靶点主要涉及 5-羟色胺能突触通路、PPAR 信号通路、花生四烯酸代谢通路、神经活性配体-受体相互作用信号通路、可卡因成瘾、cAMP 信号通路、TNF 信号通路与神经营养因子信号通路等信号通路。这些通路都主要包括在调节神经递质传递、神经炎症、神经发生中。

抑郁症的发生与单胺类神经递质失调有关。在调节单胺类神经递质传递方面有 3 条相关富集通路,分别为 5-羟色胺能突触通路、神经活性配体受体相互作用与可卡因成瘾。研究表明,5-羟色胺(5-HT)和多巴胺(DA)等单胺类神经递质浓度的降低是诱导致抑郁症发生的原因之一。影响 5-HT 的抗抑郁药主要是提高 5-HT 浓度,从而增加突触水平上的 5-HT 能传递。5-羟色胺能突触通路由 5-HT 和位于脑内不同类型的 5-HT 受体组成,可调节 5-HT、GABA、DA 等神经递质释放,其功能改变可能会导致抑郁症^[29]。神经活性配体受体相互作用与可卡因成瘾可通过影响 DA 水平,进而影响抑郁症的发生^[30-31]。研究发现,经 UCMS 诱导的小鼠抑郁样行为增加,脑内 5-HT 等单胺类递质水平降低,然而,补充 ω -3PUFAs 后,小鼠抑郁症状改善,且脑内 5-HT 水平显著升高^[32]。根据本研究结果,鱼油抗抑郁症涉及的靶点有 DRD2、MAOA、HTR2B 等共 29 个参与到这 3 条调节神经递质传递的信号通路中。

抑郁症的病理生理机制与神经炎症增加有关。在调节神经炎症反应方面,有 3 条相关富集通路,分别为 PPAR 信号通路、花生四烯酸代谢通路与 TNF 信号通路。抑郁症患者血清 C 反应蛋白(CRP)、IL-6 和 TNF- α 等促炎因子水平显著升高,而补充 ω -3PUFAs 后促炎因子水平显著降低,炎症反应减轻^[33]。PPAR 信号通路可通过激活 PPARs 降低炎症因子表达产生抗炎作用^[2]。花生

四烯酸代谢通路主要与炎症反应有关^[34],可介导多种炎症因子的产生,因此抑制花生四烯酸代谢通路,有助于抑制机体炎症反应,从而发挥抗抑郁作用。TNF 信号通路与中枢神经炎症反应密切相关。根据本研究结果,鱼油抗抑郁症涉及到靶点有 PPARA、PPARG、PTGS2 等共 25 个参与到这 3 条调节神经炎症的信号通路中。

抑郁症的病理生理机制与神经发生减少密切相关。调节神经发生的 3 个相关富集通路为 cAMP 信号通路、神经营养因子信号通路和 VEGF 信号通路。其中 cAMP 信号通路在抗抑郁作用中起着重要作用,其末端下游蛋白 BDNF 是 p-CREB 的主要转录产物,可抵御神经元损伤,促进神经元修复与再生,并增加单胺类神经递质的分泌。研究表明, ω -3 PUFAs 可促进神经保护和神经发生^[35-36]。根据本研究结果,鱼油抗抑郁症涉及的靶点有 MAPK1、MAPK14、BDNF、CREB1 等共 20 个参与到这 3 条在调节神经发生的信号通路中。

综上所述,鱼油可通过 5-羟色胺能突触通路等通路调节单胺类神经递质的传递,花生四烯酸信号通路等通路调节神经炎症反应,cAMP 信号通路等通路促进神经再生与神经保护发挥抗抑郁作用,表明鱼油可通过多靶点、多通路助力治疗抑郁症。本研究首次从网络药理学的角度阐述鱼油有助于治疗抑郁症的作用机制,为后续深入研究提供思路。

参 考 文 献

- [1] KHOSRAVI M, SOTOUEH G, AMINI M, et al. The relationship between dietary patterns and depression mediated by serum levels of folate and vitamin B₁₂[J]. BMC Psychiatry, 2020, 20(1): 63.
- [2] TOULOU MIS C. The burden and the challenge of treatment-resistant depression[J]. Psychiatrike = Psychiatriki, 2021, 32(Supplement I): 11-14.
- [3] VOS T, LIM S S, ABBAFATI C, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. Lancet, 2020, 396(10258): 1204-1222.

- [4] NARASINGAM M, VIJEEPALLAM K, MOHAMED Z, et al. Anxiolytic- and antidepressant-like activities of a methanolic extract of *Morinda citrifolia* Linn. (noni) fruit in mice: Involvement of benzodiazepine -GABA_Aergic, serotonergic and adrenergic systems[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2017, 96: 944-952.
- [5] DELGADO P L, MORENO F A. Role of norepinephrine in depression[J]. The Journal of Clinical Psychiatry, 2000, 61(Suppl 1): 5-12.
- [6] 郑飞洋, 戴志远, 崔益玮, 等. 金枪鱼油精制及低温结晶法富集甘油三酯型 EPA、DHA[J]. 中国食品学报, 2022, 22(3): 147-158.
- ZHENG F Y, DAI Z Y, CUI Y W, et al. Refinement of tuna oil and enrichment of EPA and DHA as triacylglycerols by low temperature crystallization[J]. Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology, 2022, 22(3): 147-158.
- [7] SMITH D J, SARRIS J, DOWLING N, et al. Adjunctive low-dose docosahexaenoic acid (DHA) for major depression: An open-label pilot trial[J]. Nutritional Neuroscience, 2018, 21(3): 224-228.
- [8] JAHANGARD L, SADEGHI A, AHMADPANA M, et al. Influence of adjuvant omega-3-polyunsaturated fatty acids on depression, sleep, and emotion regulation among outpatients with major depressive disorders - Results from a double-blind, randomized and placebo-controlled clinical trial[J]. Journal of Psychiatric Research, 2018, 107: 48-56.
- [9] CHANG C Y, KUAN Y H, LI J R, et al. Docosahexaenoic acid reduces cellular inflammatory response following permanent focal cerebral ischemia in rats[J]. The Journal of Nutritional Biochemistry, 2013, 24(12): 2127-2137.
- [10] CASALI B T, CORONA A W, MARIANI M M, et al. Omega-3 fatty acids augment the actions of nuclear receptor agonists in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience, 2015, 35(24): 9173-9181.
- [11] LUCHTMAN D W, MENG Q, SONG C. Ethyl-eicosapentaenoate (E-EPA) attenuates motor impairments and inflammation in the MPTP-probenecid mouse model of Parkinson's disease[J]. Behavioural Brain Research, 2012, 226(2): 386-396.
- [12] SU K P, WANG S M, PAE C U. Omega-3 polyunsaturated fatty acids for major depressive disorder[J]. Expert Opinion on Investigational Drugs, 2013, 22(12): 1519-1534.
- [13] GROSSO G, PAJAK A, MARVENTANO S, et al. Role of omega-3 fatty acids in the treatment of depressive disorders: A comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials[J]. PLoS One, 2014, 9(5): e96905.
- [14] SHINTO L, MARRACCI G, MOHR D C, et al. Omega-3 fatty acids for depression in multiple sclerosis: A randomized pilot study[J]. PLoS One, 2016, 11(1): e0147195.
- [15] QI X, LIN W, LI J, et al. Fluoxetine increases the activity of the ERK-CREB signal system and alleviates the depressive-like behavior in rats exposed to chronic forced swim stress[J]. Neurobiology of Disease, 2008, 31(2): 278-285.
- [16] LIN T Y, YANG T T, LU C W, et al. Inhibition of glutamate release by bupropion in rat cerebral cortex nerve terminals[J]. Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry, 2011, 35(2): 598-606.
- [17] LABASQUE M, MEFFRE J, CARRAT G, et al. Constitutive activity of serotonin 2C receptors at G protein-independent signaling: Modulation by RNA editing and antidepressants[J]. Molecular Pharmacology, 2010, 78(5): 818-826.
- [18] MAZUMDER S, PLESCA D, ALMASAN A. Caspase-3 activation is a critical determinant of genotoxic stress-induced apoptosis[J]. Methods in Molecular Biology (Clifton, NJ), 2008, 414: 13-21.
- [19] MALKESMAN O, AUSTIN D R, TRAGON T, et al. Targeting the BH3-interacting domain death agonist to develop mechanistically unique antidepressants[J]. Molecular Psychiatry, 2012, 17(8): 770-780.
- [20] 汤光花, 陈永新, 张瑞岭. 舒肝颗粒对抑郁大鼠海马神经元凋亡、脑组织 caspase-3 蛋白及外周血中细胞因子水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(1): 52-54.
- TANG G H, CHEN Y X, ZHANG R L. The impact of Shugan Granules on apoptosis of hippocampal neurons, caspase-3 protein in cerebral tissue, and cytokine levels in peripheral blood in rats with depression[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2018, 38(1): 52-54.

- [21] 刘瑞莲, 屈红林, 陈伊琳, 等. 有氧运动诱导 Bcl-2-caspase-3/PARP 信号通路干预 CUMS 抑郁小鼠海马神经细胞凋亡的机制研究[J]. 天津体育学院学报, 2021, 36(5): 548-553.
- LIU R L, QU H L, CHEN Y L, et al. Mechanism of aerobic exercise induced Bcl-2-caspase-3/PARP signal pathway to intervene apoptosis of hippocampal neurons in CUMS depressed mice[J]. Journal of TUS, 2021, 36(5): 548-553.
- [22] LI L Y, WU Y, WANG Y P, et al. Resolvin D1 promotes the interleukin-4-induced alternative activation in BV-2 microglial cells[J]. Journal of Neuroinflammation, 2014, 11: 1-11.
- [23] WEI Y L, MENG Y, LI N, et al. The effects of low-ratio n-6/n-3 PUFA on biomarkers of inflammation: A systematic review and meta-analysis[J]. Food & Function, 2021, 12(1): 30-40.
- [24] HELLMANN J, TANG Y, ZHANG M J, et al. Atf3 negatively regulates Ptg2/Cox2 expression during acute inflammation[J]. Prostaglandins & Other Lipid Mediators, 2015, 117: 49-56.
- [25] TALIAZ D, STALL N, DAR D E, et al. Knock-down of brain-derived neurotrophic factor in specific brain sites precipitates behaviors associated with depression and reduces neurogenesis[J]. Molecular Psychiatry, 2010, 15(1): 80-92.
- [26] NOMOTO H, BABA H, SATOMURA E, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor levels and personality traits in patients with major depression[J]. BMC Psychiatry, 2015, 15: 33.
- [27] HUANG T L, LEE C T, LIU Y L. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with major depression: Effects of antidepressants[J]. Journal of Psychiatric Research, 2008, 42(7): 521-525.
- [28] WANG H, XU J, LAZAROVICI P, et al. cAMP response element-binding protein (CREB): A possible signaling molecule link in the pathophysiology of schizophrenia[J]. Frontiers in Molecular Neuroscience, 2018, 11: 255.
- [29] KÖHLER S, CIERPINSKY K, KRONENBERG G, et al. The serotonergic system in the neurobiology of depression: Relevance for novel antidepressants[J]. Journal of Psychopharmacology (Oxford, England), 2016, 30(1): 13-22.
- [30] HAILE C N, KOSTEN T R, KOSTEN T A. Genetics of dopamine and its contribution to cocaine addiction[J]. Behavior Genetics, 2007, 37(1): 119-145.
- [31] SUN X, SONG Z, SI Y, et al. microRNA and mRNA profiles in ventral tegmental area relevant to stress-induced depression and resilience[J]. Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry, 2018, 86: 150-165.
- [32] VANCASSEL S, LEMAN S, HANONICK L, et al. n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation reverses stress-induced modifications on brain monoamine levels in mice[J]. Journal of Lipid Research, 2008, 49(2): 340-348.
- [33] LI K L, HUANG T, ZHENG J S, et al. Effect of marine-derived n-3 polyunsaturated fatty acids on C-reactive protein, interleukin 6 and tumor necrosis factor α : A Meta-analysis[J]. PLoS One, 2014, 9(2): e88103.
- [34] ROUZER C A, MARNETT L J. Endocannabinoid oxygenation by cyclooxygenases, lipoxygenases, and cytochromes P450: Cross-talk between the eicosanoid and endocannabinoid signaling pathways[J]. Chemical Reviews, 2011, 111(10): 5899-5921.
- [35] YU J Z, WANG J, SHERIDAN S D, et al. N-3 polyunsaturated fatty acids promote astrocyte differentiation and neurotrophin production independent of cAMP in patient-derived neural stem cells[J]. Molecular Psychiatry, 2021, 26(9): 4605-4615.
- [36] BORSINI A, ALBONI S, HOROWITZ M A, et al. Rescue of IL-1 β -induced reduction of human neurogenesis by omega-3 fatty acids and antidepressants[J]. Brain, Behavior, and Immunity, 2017, 65: 230-238.

Mechanism of Antidepressant Action of Fish Oil Based on Network Pharmacology

Zhu Yue, Wu Rui*, Jin Lingtai, Wang Menglin, Ju Yinghui, Xu Xianjin

(Department of Pharmacy, Ion Medical Center of the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China (Hefei Ion Medical Center), Hefei 230088)

Abstract Objective: To investigate the anti-depression mechanisms of fish oil by using network pharmacology. Methods: The targets for the treatment of depression with fish oil were obtained from databases such as the PharmMapper, SwissTargetPrediction, DrugBank, GeneCards, and Disgenet. The potential targets protein interaction network was analyzed using String website and Cytoscape software. Enrichment analysis of potential target proteins was performed using the DAVID 6.8 database. Additionally, a visual network diagram of the component-target pathway was created using Cytoscape software. Results: Fish oil exhibited anti-depression effects mainly through EPA and DHA. A total of 115 relevant targets for the treatment of depression were identified, including MAPK3, MAPK1, CASP3, PPARG, PPARA, PTGS2, DRD2, among others. These main targets play an anti-depressant role via regulating signal pathways, such as serotonergic synapse, PPAR signaling pathway, arachidonic acid metabolism, neuroactive ligand-receptor interaction and influencing biological processes, such as response to drug, steroid hormone mediated signaling pathway, oxidation-reduction process. Conclusion: Fish oil treatment for depression is characterized by its action on multiple targets and pathways, potentially involving the serotonergic synapse, PPAR signaling pathway, neuroactive ligand-receptor interaction, and arachidonic acid metabolism pathways to exert its anti-depressant effects.

Keywords fish oil; depression; network pharmacology