

基于网络药理学及分子对接探讨温胆汤治疗精神分裂症的作用机制



肖惠中¹, 蒲雨馨¹, 徐欣怡¹, 朱美玲¹, 徐义勇²

1. 江西中医药大学中医学院 (南昌 330004)

2. 江西中医药大学护理学院 (南昌 330004)

【摘要】目的 基于网络药理学及分子对接技术探讨温胆汤有效成分治疗精神分裂症的机制。**方法** 通过中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP)、中医药综合数据库 (TCMID)、UniProt 数据库、PubChem 及 SwissTargetPrediction 数据库获取温胆汤的活性成分和相关作用靶点。通过 GeneCard 人类基因数据库、OMIM 数据库和 TTD 数据库, 多次筛选精神分裂症的靶点基因, 并经过去重得到最终的疾病靶点。利用 Venny 2.1.0 软件分析得出药物-疾病的共有靶点, 将其输入 STRING 数据库并剔除游离靶点, 再导入 Cytoscape 3.9.1 软件构建蛋白质互作 (protein-protein interaction, PPI) 网络, 根据度值筛选出核心靶点。使用 DAVID 数据库对核心靶点进行基因本体论 (Gene Ontology, GO) 及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。最后, 选择度值排名前 6 位的核心靶点作为对接蛋白与温胆汤中排名前 5 位的活性化合物进行分子对接, 以验证网络药理学结果的可信性。**结果** 共得到温胆汤活性成分 134 个、药物-疾病共同靶点 213 个。GO 分析获得 1 114 个条目, 其中生物学过程 852 个、细胞成分 108 个、分子功能 181 个; KEGG 分析得到 196 条信号通路。分子对接结果显示, 核心靶点与活性成分的分子对接具有较强的亲和力。**结论** 温胆汤含有槲皮素、柚皮素、川皮苷等活性成分, 可能通过调节 TP53、AKT1、STAT3 等靶点及 IL-17、PI3K-Akt、HIF-1 等关键信号通路发挥治疗精神分裂症的作用, 为温胆汤治疗精神分裂症的研究与应用提供了参考依据。

【关键词】 温胆汤; 精神分裂症; 网络药理学; 分子对接; 作用机制

【中图分类号】 R 277.7 **【文献标识码】** A

Exploring the mechanism of Wendan Decoction in the treatment of schizophrenia based on network pharmacology and molecular docking

XIAO Huizhong¹, PU Yuxin¹, XU Xinyi¹, ZHU Meiling¹, XU Yiyong²

1. School of Traditional Chinese Medicine, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

2. School of Nursing, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

Corresponding author: XU Yiyong, Email: xuyiyong0990@163.com

【Abstract】Objective To explore the mechanism of effective ingredients in Wendan Decoction for the treatment of schizophrenia based on network pharmacology and molecular docking technology. **Methods** The active ingredients and related targets of Wendan Decoction

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202508023

基金项目: 江西省自然科学基金项目 (20192BAB205096)

通信作者: 徐义勇, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, Email: xuyiyong0990@163.com

were obtained through Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP), Traditional Chinese Medicine Integrated Database (TCMID), UniProt database, PubChem and SwissTargetPrediction database. The multiple screenings of target genes for schizophrenia were conducted through the GeneCard human gene database, OMIM database and TTD database, and the final disease targets were obtained through deduplication. The common targets of drug-disease were obtained by using Venny 2.1.0 software. The free targets were excluded by inputting into the STRING database, and the protein-protein interaction (PPI) network was constructed by Cytoscape 3.9.1 software. The core targets were screened based on the degree values. Gene Ontology (GO) function and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were performed on core targets using DAVID database. Finally, the top 6 core targets with the highest degree values were selected as docking proteins and the top 5 active compounds of Wendan Decoction for molecular docking to verify the credibility of the network pharmacological results.

Results A total of 134 active ingredients of Wendan Decoction and 213 common targets of drug-disease were obtained. GO analysis obtained 1 114 entries, including 852 biological processes, 108 cellular components and 181 molecular functions. KEGG analysis yielded 196 signaling pathways. The molecular docking results showed that the molecular docking between the core targets and active ingredients had a strong affinity.

Conclusion Wendan Decoction contains active ingredients such as quercetin, naringenin and nobiletin. It may play a role in the treatment of schizophrenia by regulating the targets such as TP53, AKT1 and STAT3, as well as key signaling pathways such as IL-17, PI3K-Akt and HIF-1, providing a reference basis for the research and application of Wendan Decoction in the treatment of schizophrenia.

【Keywords】 Wendan Decoction; Schizophrenia; Network pharmacology; Molecular docking; Mechanism

精神分裂症是一种严重的精神障碍疾病，临床表现包括阳性症状（幻觉、妄想、思维混乱和异常的运动行为等），阴性症状（情感平淡、意志减退、社交退缩、语言贫乏等）及认知功能障碍（学习、记忆等认知能力下降）^[1]。该疾病不仅严重影响患者的生活质量，而且给家庭和社会带来了巨大的负担^[2]。研究表明，精神分裂症的发病与免疫反应、氧化应激、神经递质及神经发育异常等多种因素密切相关，但其具体发病机制仍未明确^[3-4]。目前，精神分裂症的西医治疗手段仍以药物治疗为主。抗精神病药物可在短期内快速改善患者症状，但存在镇静、锥体外系症状和代谢异常等副作用^[5-7]。中医理论认为精神分裂症属于“癫狂”范畴，清代郭传玲所著《癫狂条辨》谓：“癫证专主乎痰”，“癫之痴迷昏愤，由忧思郁结，痰迷心窍也”，“狂之初起，痰在肝，热在胆”，“痰火夹攻则狂也”。张锡纯所著《医学衷中参西录》提出：“癫狂之证，乃痰火上泛”。癫是因情志内伤，脏腑功能失调，致痰气郁结，蒙蔽心窍，表现为精神抑郁、表情淡漠、沉默痴呆、语无伦次、静而少动，类似精神分裂症阴性

症状；狂是因七情化火，煎熬津液为痰，痰热壅盛，迷塞心窍所致，表现为神志错乱，精神亢奋，打骂呼叫，躁妄不宁，动而多怒，类似精神分裂症阳性症状。

温胆汤用于精神分裂症治疗历史悠久，疗效显著，且副作用少^[8-9]。温胆汤为治痰经典名方，最早见于南北朝姚僧垣的《集验方》，并被收录于《古代经典名方目录》（第一批）中，由半夏、竹茹、枳实、茯苓、陈皮、炙甘草等药物组成，具有理气化痰、和胃利胆之功用。多项临床研究表明，温胆汤联合西药治疗精神分裂症的效果显著优于单纯西药治疗^[10-13]。然而，由于中药方剂成分的复杂性，其分子作用机制尚未明确，在一定程度上阻碍了其在临床中的应用与发展。网络药理学可通过构建“药物-靶点-疾病”网络，将传统中药的理论和经验转化为现代药理学理论，从而建立传统中药与现代医学之间的桥梁^[14]。分子对接作为一种计算化学方法，能够预测小分子药物与靶蛋白的结合模式及亲和力，揭示药物靶点之间的相互作用情况。本研究基于网络药理学及分子对接技术将温胆汤与现代医学内容相结

合, 探讨其治疗精神分裂症的作用机制, 以期为其研究与临床应用提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 中药活性成分及靶点预测

以口服生物利用度 (oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 、类药性 (drug-like, DL) ≥ 0.18 为筛选条件, 利用中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP) (<https://tcmsp.91medicine.cn/>) 对半夏、茯苓、枳实、陈皮、甘草的活性成分进行筛选。由于未在 TCMSP 数据库中检索到竹茹的活性成分, 因此借助中医药综合数据库 (TCMID) (<https://www.bidd.group/TCMID/>) 补充收集其活性成分。通过 UniPort (<https://www.uniprot.org/>)、PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 和 SwissTargetPrediction 数据库 (<http://www.swisstargetprediction.ch>) 检索中药活性成分的靶点。

1.2 疾病靶点检索

利用 GeneCards 人类基因数据库 (<https://www.genecards.org/>)、OMIM 数据库 (<https://omim.org/>) 和 TTD 数据库 (<http://db.idrblab.net/ttd/>), 以“Schizophrenia”作为检索词进行靶点检索, 设置物种为“homo sapiens”, 从而获取精神分裂症靶点。

1.3 “中药-活性成分-核心靶点”网络构建

以中药、中药活性成分和活性成分核心靶点为基础, 利用 Cytoscape 3.9.1 软件构建“中药-活性成分-核心靶点”网络, 并计算活性成分的 Degree 值。

1.4 中药-疾病共同靶点筛选

将中药靶点与精神分裂症靶点同时导入 Venny 2.1.0 软件, 导出交集即为二者共同靶点。

1.5 核心靶点筛选及蛋白质互作网络构建

将所预测的共有靶点输入 STRING 数据库 (<http://string-db.org>), 以生物种类“Homo sapiens”、highest confidence ≥ 0.9 为条件, 并剔除游离靶点, 筛选获得网络中的靶点作为药物治疗疾病核心靶点。将结果以 TSV 形式保存, 并导入 Cytoscape 3.9.1 软件对两者的共同靶点进行蛋白质互作 (protein-protein interaction, PPI) 网络构建。同时, 选取排名前 10 的核心靶点绘制柱状图。

1.6 基因本体论功能和京都基因与基因组百科全书通路富集分析

通过 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov>) 对核心靶点进行基因本体论 (Gene Ontology, GO) 功能富集分析, 筛选条件为 $P < 0.05$ 且校正后 P 值 (Q 值) < 0.05 ; 进行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, 筛选 $Q < 0.05$ 的通路, 并选取 P 值排名前 10 的富集条目, 使用微生信网站 (<http://www.bioinformatics.com.cn/>) 对结果进行可视化呈现。

1.7 分子对接验证

选择温胆汤治疗精神分裂症的前 5 个活性成分及前 6 个核心靶点作为分子对接目标。通过 PubChem 数据库确定中药活性成分的化合物名称、分子量和 3D 结构, 从 RCSB PDB 数据库 (<http://www.rcsb.org/>) 中下载药物活性成分所对应的 3D 结构。利用 MOE 2019 软件对靶点进行去除水分子、加氢、修饰氨基酸、优化能量及调整力场参数等处理, 并进行分子对接及结合能的计算。

2 结果

2.1 温胆汤的活性成分及靶点

各中药对应的活性成分数量分别为半夏 13 个、茯苓 15 个、枳实 22 个、陈皮 5 个、甘草 92 个、竹茹 1 个。去重后共得到活性化合物 134 个、靶点 292 个, 见图 1。其中前 5 个关键活性成分的信息见表 1。

2.2 精神分裂症靶点

通过 GeneCard 人类数据库、OMIM 数据库、TTD 数据库检索并去重, 共得到精神分裂症的疾病靶点 15 565 个。

2.3 温胆汤-精神分裂症共同靶点

将 15 565 个精神分裂症靶点与 292 个温胆汤靶点共同导入 Venny 2.1.0 软件进行分析, 结果显示, 二者共同靶点数为 213 个, 见图 2。

2.4 核心靶点蛋白质互作网络

利用 Cytoscape 3.9.1 软件构建 PPI 网络, 该网络包括 178 个节点和 577 条边, 平均度值为 6.48, 见图 3。排名前 10 的核心靶点见图 4。

2.5 核心靶点的 GO 功能以及 KEGG 通路富集分析

将温胆汤治疗精神分裂症核心靶点导入

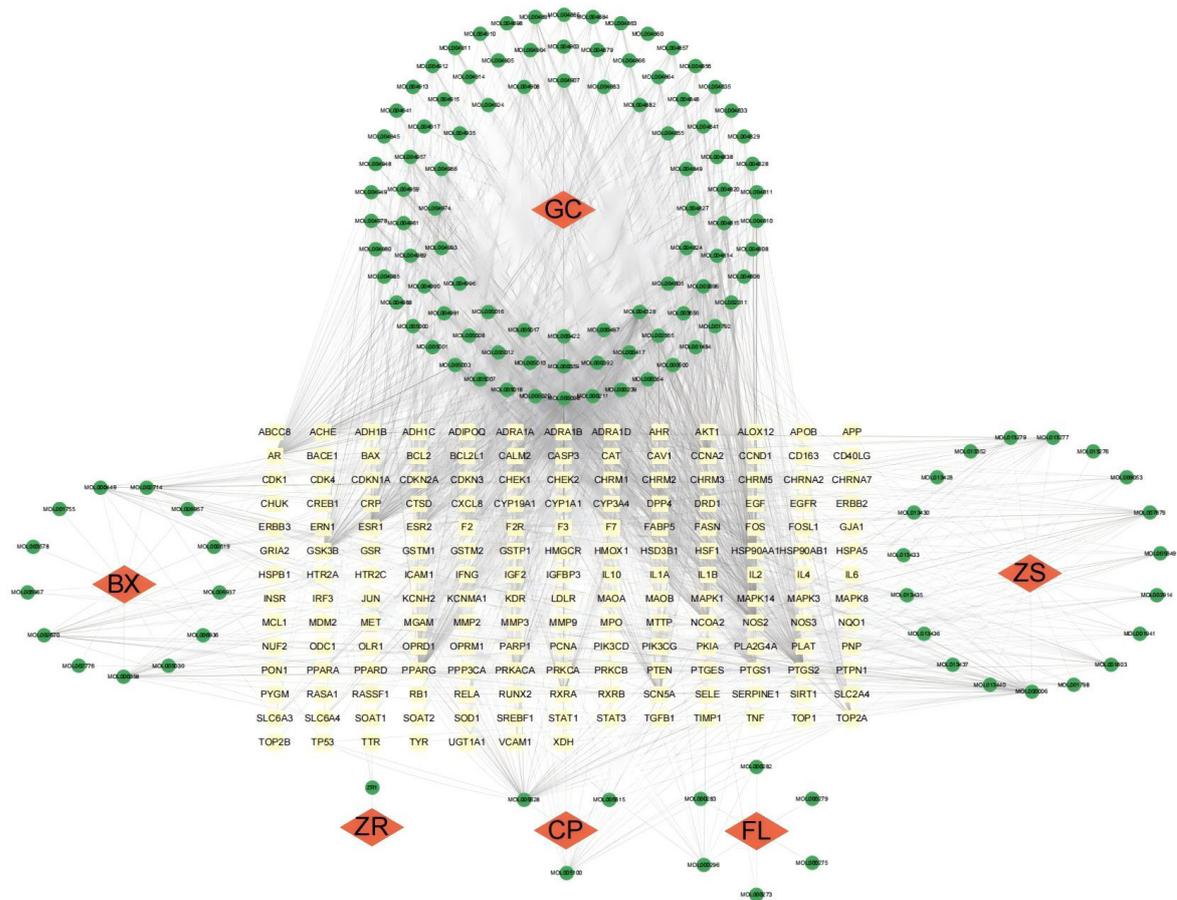


图1 药物-活性成分-靶点图

Figure 1. Diagram of drug-active ingredient-target

注：图中药物名称用中药名称拼音首字母表示，GC为甘草，BX为半夏，ZS为枳实，ZR为竹茹，CP为陈皮，FL为茯苓。

表1 温胆汤治疗精神分裂症的前5个关键活性成分
 Table 1. The top 5 key active ingredients of Wendan Decoction in the treatment of schizophrenia

活性成分	Mol ID	Degree值	药材归属
槲皮素	MOL004961	147	甘草
柚皮素	MOL004328	111	陈皮、甘草、枳实
川皮苷	MOL005828	72	枳实、陈皮
山奈酚	MOL000422	62	甘草
木犀草素	MOL000006	58	枳实

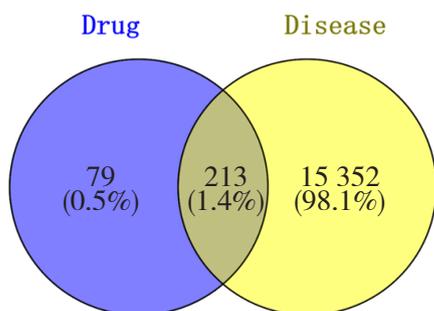


图2 药物-疾病靶点交集韦恩图

Figure 2. Venn diagram of drug-disease target intersection

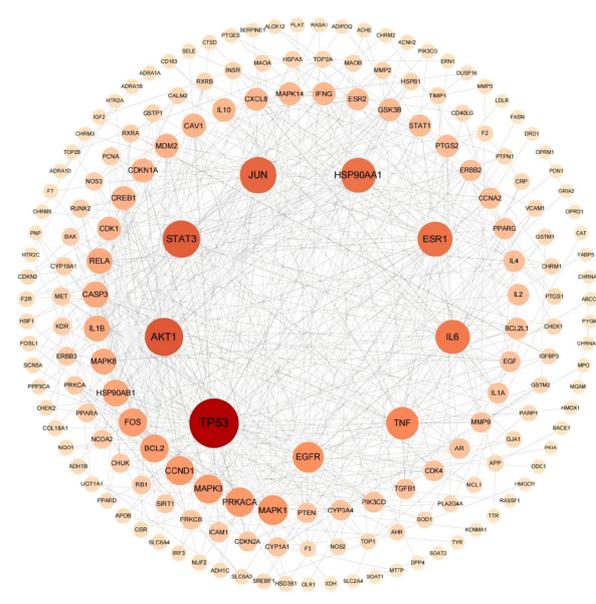


图3 蛋白质相互作用网络

Figure 3. Protein-protein interaction network

注：节点代表核心靶点，边代表蛋白之间的相互作用，度值代表蛋白之间联系的密切程度。



图4 核心靶点柱状图

Figure 4. Bar chart of core targets

DAVID 数据库, 并对 GO 及 KEGG 通路富集分析结果进行可视化处理。结果显示, 共富集到 1 114 个 GO 条目, 包括主要定位于突触后膜、等离子体膜、小窝、细胞外空间、胞质、膜筏、细胞外区域、核浆、突触、细胞表面等部位的细胞成分 (cell components, CC) 108 个; 主要调控和参与对外来刺激的反应、基因表达的正向调控、凋亡过程负向调控、正向调控 MAPK 级联、细胞群增殖的正向调节、DNA 模板转录的正调控、对缺氧的反应、RNA 聚合酶 II 正调控转录、对尼古丁的反应、对乙醇的反应等的生物过程 (biological

process, BP) 825 个; 主要表现在酶结合、相同的蛋白质结合、蛋白同型二聚化活性、蛋白结合、核受体活性、蛋白激酶结合、泛素蛋白连接酶结合、蛋白酶结合、G 蛋白偶联血清素受体活性、核类固醇受体活性等的分子功能 (molecular function, MF) 181 个, 见图 5。KEGG 通路富集共得到 196 条信号通路, 主要包括 IL-17 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、HIF-1 信号通路等, 见图 6。

2.6 分子对接结果

将 Degree 值排名前 5 位的活性化合物与度值排名前 6 位的核心靶点进行分子对接, 并计算结合能, 结果见表 2。结合能值越小, 表明化合物与核心靶点之间的结合越紧密。分子对接模式见图 7。

3 讨论

温胆汤为中医经典祛痰方剂, 方中以半夏燥湿化痰、竹茹清热化痰、陈皮理气行滞并燥湿化痰、枳实降气导滞兼消痰除痞、茯苓利水渗湿以杜生痰之源、炙甘草补土和中, 诸药合用共奏理气化痰、和胃利胆之功效。现代药理学研究表明, 温胆汤可通过调节神经递质水平、减轻炎症反应、

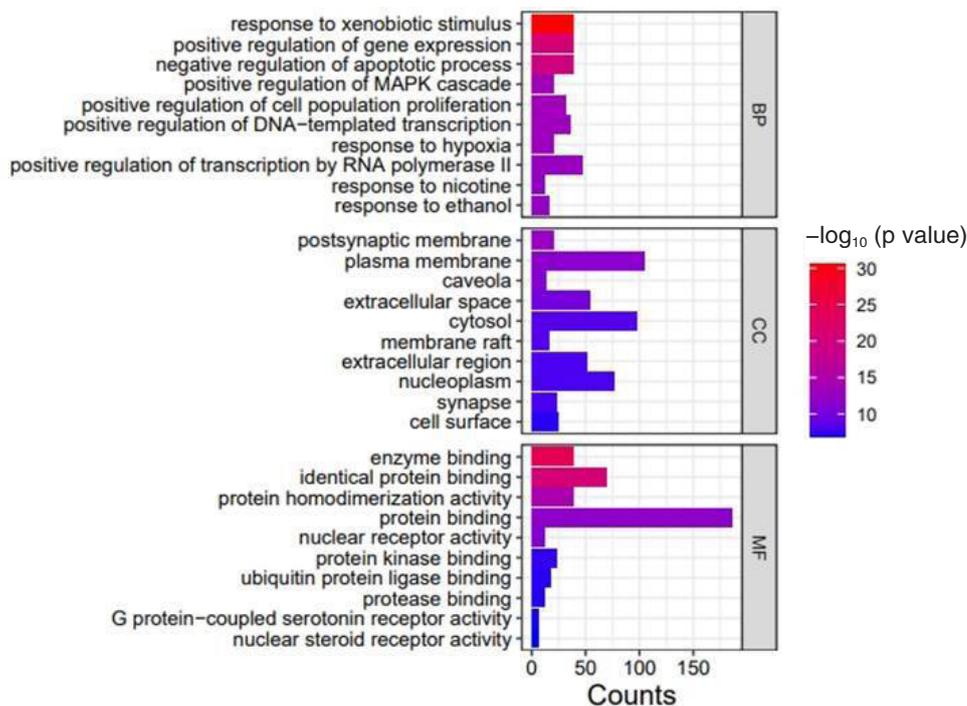


图5 基因本体论富集分析

Figure 5. Enrichment analysis of Gene Ontology

注: 横坐标代表靶点数量, 颜色代表P值, P值越小颜色越偏向红色, P值越大则越偏向蓝色。

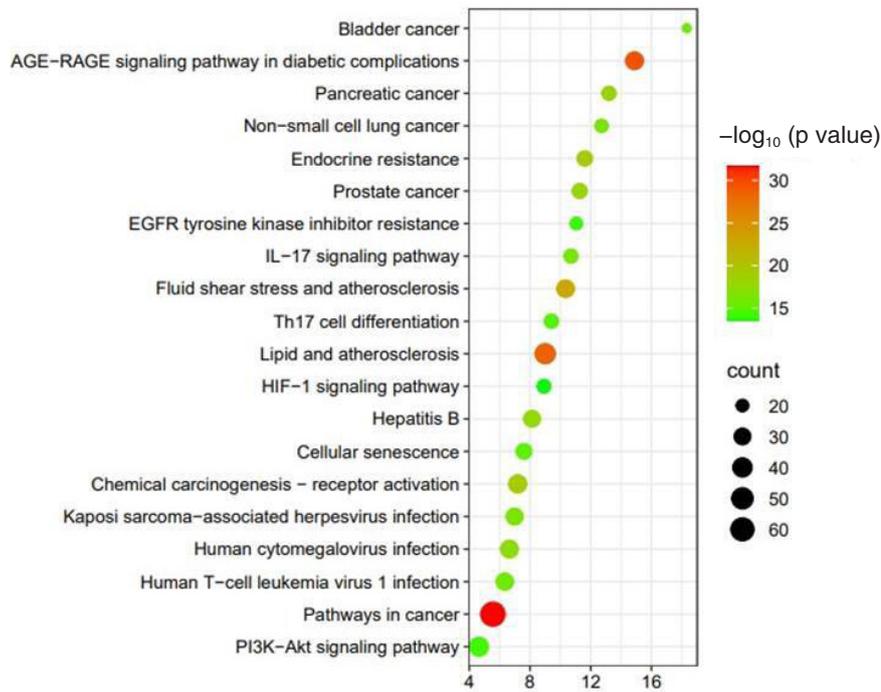


图6 京都基因与基因组百科全书富集分析

Figure 6. Enrichment analysis of Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes

注：横坐标代表所富集基因数量，颜色代表P值，P值越小颜色越偏向红色，P值越大则越偏向绿色。

表2 温胆汤中治疗精神分裂症的活性化合物与核心靶点的对接结果

Table 2. The docking results of the active compounds in Wendan Decoction that are effective in treating schizophrenia and their interaction with the key targets

活性成分	分子式	分子量	与核心靶点的结合能 (kcal/mol)					
			TP53	AKT1	STAT3	JUN	HSP90AA1	ESR1
槲皮素	C15H1007	302.236	-6.2	-9.8	-7.2	-5.5	-9.1	-9.0
柚皮素	C15H1205	272.25	-6.4	-9.6	-6.9	-5.2	-9.6	-9.0
川皮苷	C21H2208	402.39	-5.5	-8.8	-7.0	-5.1	-7.4	-6.3
山奈酚	C15H1006	286.24	-6.2	-9.5	-7.3	-5.4	-9.1	-8.4
木犀草素	C15H1006	286.23	-6.1	-10.0	-8.1	-5.5	-9.9	-9.0

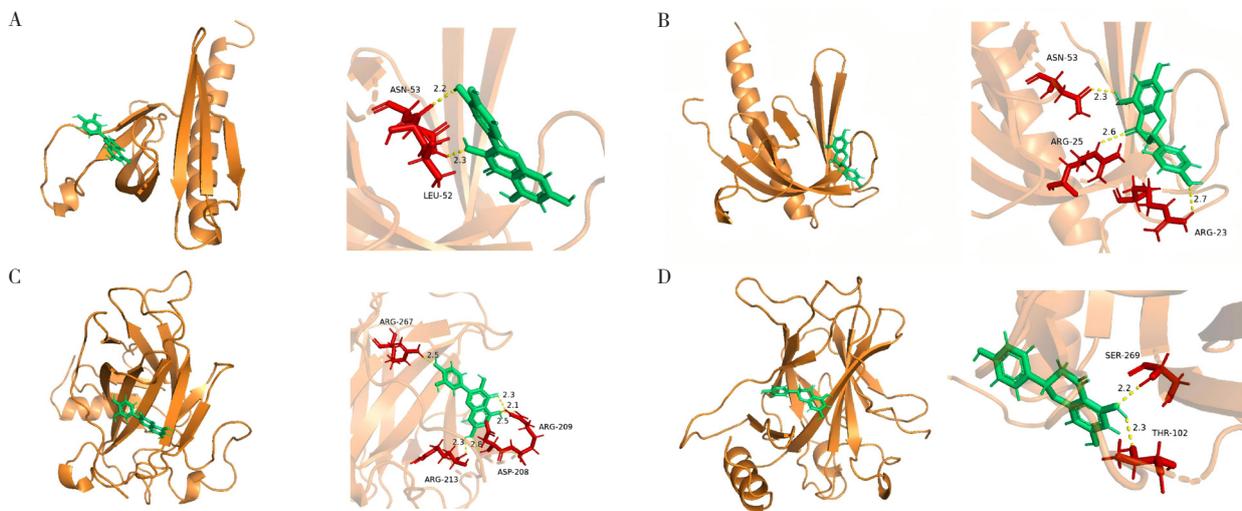


图7 分子对接模式图

Figure 7. Diagram of molecular docking mode

注：A. AKT1-槲皮素；B. AKT1-柚皮素；C. TP53-槲皮素；D. TP53-柚皮素。

缓解氧化应激等多种机制发挥神经保护作用,进而改善精神分裂症临床症状^[15-16]。

网络药理学结果显示,温胆汤内主要的活性化合物包括槲皮素、柚皮素、川皮苷、山奈酚、木犀草素等。槲皮素属于黄酮类化合物,具有多种神经保护活性^[17]。Shahzad 等的研究表明,槲皮素不仅可通过调节谷氨酸、多巴胺(DA)、5-羟色胺(5-HT)、乙酰胆碱(ACh)等神经递质水平发挥治疗精神分裂症的作用,也可通过降低丙二醛(MDA),升高谷胱甘肽(GSH)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)来减轻氧化损伤,以及通过降低白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)来缓解炎症反应^[18]。柚皮素为柚皮苷的苷元,广泛存在于柑橘类植物中,具有抗氧化、抗炎、神经保护等生物活性,能够通过抑制炎症因子释放和清除自由基,减轻氧化应激对神经细胞的损伤,亦可以抑制细胞凋亡关键蛋白 caspase3 表达阻止细胞凋亡^[19]。精神分裂症的神经发育假说认为其发病与大脑发育过程中的异常联系密切,PI3K/Akt 为一条涉及神经发育、突触可塑性和神经保护等生物过程,且与精神分裂症密切相关的信号通路^[20]。相关体内外实验表明,川皮苷可能通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路中关键因子表达改善精神分裂症症状^[21-22]。研究表明,山奈酚通过影响 AMPK/PTEN/Akt/mTOR 信号通路上调超氧化物歧化酶(SOD)减轻氧化应激,修复记忆损伤并预防海马细胞凋亡,进而改善精神分裂症患者症状^[23-24]。木犀草素同属于黄酮类物质,可通过调节 p62-Keap1-Nrf2 通路或直接与 PPAR γ 结合发挥神经保护作用,亦可以通过上调乙酰胆碱酯酶,抑制谷氨酸、MDA、NO、TNF- α 和 IL-1 β 的水平调控神经递质,减轻炎症及氧化损伤^[25]。

PPI 网络分析结果显示,TP53、AKT1、STAT3、JUN、HSP90AA1 和 ESR1 是温胆汤治疗精神分裂症的关键靶点。TP53 是一种重要的肿瘤抑制蛋白和转录因子,其主要参与靶基因表达调控及细胞应激反应,广泛存在于人体细胞中。有研究表明,TP53 可能增加患者对精神分裂症的易感性^[26]。此外,一项关于基因多态性的研究结果表明,TP53 可能通过参与神经发育及凋亡的调控进而参与精神分裂症的发病机制^[27]。AKT1 是一

种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,参与中枢神经系统的神经发育、突触可塑性和神经传递等过程^[28]。基于数据融合算法对精神分裂症易感基因排序的研究结果显示,AKT1 是排名第三的易感基因,与精神分裂症的发病密切相关^[29]。AKT1 蛋白活性的降低可能影响 GABA 能神经元的分化和功能,从而导致精神分裂症相关认知功能障碍^[30]。STAT3 是信号转导及转录激活因子家族的重要成员之一,参与多种细胞信号通路的调控。研究表明,抑制 IL-6/STAT3 信号通路可减轻 Th17 细胞介导的免疫炎症反应,进而改善精神分裂症症状^[31]。JUN 蛋白为激活蛋白-1(AP-1)转录因子复合物的核心组成部分,属于亮氨酸拉链(bZIP)家族的转录因子,在细胞动态调控以及对环境应激(包括氧化应激、炎症刺激和 DNA 损伤)的响应等生物过程中发挥关键作用。研究发现,JUN 蛋白在精神分裂症患者脑组织中表达水平明显改变,而 JUN 蛋白的异常表达可能导致神经元分化、突触形成和功能的紊乱,及加剧神经炎症^[32-33]。热休克蛋白 90 α (HSP90AA1)是一种分子伴侣蛋白,由 732 个氨基酸组成,参与细胞周期调控、信号转导及蛋白质降解等多种细胞过程^[34]。相关研究表明,HSP90AA1 蛋白的高表达可能通过促进 NLRP3 炎症小体活化,诱导其下游炎症信号通路激活,进而参与精神分裂症患者的发病机制^[35]。雌激素受体 1(ESR1)是一种关键的核受体蛋白,与雌激素结合并被激活后,能够调节多种基因的表达。研究表明,ESR1 可通过促进抗凋亡基因和神经保护生长因子表达,降低促炎分子水平,显著改善神经细胞的凋亡和炎症反应,从而有效发挥神经保护作用^[36]。此外,ESR1 的遗传变异也被证实与精神分裂症的进展密切相关^[37]。

KEGG 分析结果显示,IL-17、PI3K-Akt 和 HIF-1 是温胆汤治疗精神分裂症的关键信号通路。研究发现,精神分裂症患者的血清 IL-17 明显升高^[38-39]。Liu 等的研究表明,IL-17 可通过激活中枢神经系统的小胶质细胞加剧神经炎症,进而导致神经元细胞损伤及突触可塑性损害,促进精神分裂症发病^[40-41]。有研究表明,PI3K/Akt 可通过调节其下游哺乳动物雷帕霉素(mTOR)、糖原合酶激酶-3 β (GSK-3 β)、葡萄糖转运体(GLUT)等分子水平调控神经元发育、迁移、自噬和凋亡,

改善神经炎症及氧化应激, 促进葡萄糖摄取和能量代谢, 进而参与精神分裂症的发生发展及治疗的过程^[42]。Okazaki 等的研究指出, 巨噬细胞迁移抑制因子 (MIF) 是一种多功能细胞因子, 可促进神经发生和神经保护, HIF-1 可通过与 MIF 启动子中的缺氧反应元件 (HRE) 结合促进 MIF 表达, 进而参与精神分裂症的病理生理过程^[43]。

综上所述, 温胆汤中槲皮素、柚皮素、川皮苷等关键活性化合物, 可能通过 IL-17、PI3K-Akt、HIF-1 等信号通路, 协同调控神经发育、突触可塑性、代谢及凋亡, 从而抑制炎症反应和氧化应激, 进而发挥对精神分裂症的治疗作用。本研究主要基于网络药理及分子对接技术探究温胆汤治疗精神分裂症的机制, 未来仍需进一步开展细胞实验、动物模型及靶点验证等多层次实验研究, 系统验证温胆汤的药效物质基础及其治疗精神分裂症的作用机制。

参考文献

- Chen X, Liu Y, Cue J, et al. Classification of schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder with comorbid traits and deep learning algorithms[J]. *Schizophrenia (Heidelb)*, 2025, 11(1): 14. DOI: [10.1038/s41537-025-00564-7](https://doi.org/10.1038/s41537-025-00564-7).
- Heydarikhayat N, Darban F, Farokhzadian J. Putting the broken pieces of life together, Balo-ch family caregivers' confrontation with schizophrenia: a phenomenological study[J]. *BMC Psychol*, 2025, 13(1): 87. DOI: [10.1186/s40359-025-02358-z](https://doi.org/10.1186/s40359-025-02358-z).
- 张廷开, 王梁梁, 徐楷, 等. 神经炎症在精神分裂症发病机制中的研究进展[J]. *国际精神病学杂志*, 2025, 52(3): 673-677. [Zhang TK, Wang LL, Xu K, et al. Research progress on the role of neuroinflammation in the pathogenesis of schizophrenia[J]. *Journal of International Psychiatry*, 2025, 52(3): 673-677.] DOI: [10.13479/j.cnki.jip.2025.03.077](https://doi.org/10.13479/j.cnki.jip.2025.03.077).
- 俞天悦, 郭茜, 胡昊, 等. 精神分裂症中氧化应激相关通路诊断和预测价值的研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2024, 40(20): 2935-2940. [Yu TY, Guo Q, Hu H, et al. Advances in oxidative stress-related pathways with diagnostic and predictive value in schizophrenia[J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2024, 40(20): 2935-2940.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-5725.2024.20.019](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-5725.2024.20.019).
- Brodeur S, Chiu YM, Courteau J, et al. Medication exposure and mortality in patients with schizophrenia[J]. *JAMA Netw Open*, 2024, 7(11): e2447137. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2024.47137](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.47137).
- 何杰, 张瑶, 余奇. 743 例精神分裂症住院患者用药情况及不良反应分析[J]. *国际精神病学杂志*, 2024, 51(3): 728-731. [He J, Zhang Y, Yu Q. Analysis of drug use and adverse reactions in 743 hospitalized patients with schizophrenia[J]. *Journal of*

- International Psychiatry*, 2024, 51(3): 728-731.] DOI: [10.13479/j.cnki.jip.2024.03.061](https://doi.org/10.13479/j.cnki.jip.2024.03.061).
- 旷振中, 李燕, 欧阳喆. 不同新型非典型抗精神病药治疗精神分裂症的临床对比研究[J]. *基层医学论坛*, 2024, 28(7): 54-56. [Kuang ZZ, Li Y, Ouyang Z. A clinical comparative study of different new types of atypical antipsychotic drugs in the treatment of schizophrenia[J]. *The Medical Forum*, 2024, 28(7): 54-56.] DOI: [10.19435/j.1672-1721.2024.07.018](https://doi.org/10.19435/j.1672-1721.2024.07.018).
- 付康, 蒋新新, 王新莉, 等. 宁神温胆汤对发生精神残疾的精神分裂症患者听幻觉评分量表评分及认知功能的影响分析[J]. *中华中医药学刊*. (2025-05-22). [Fu K, Jiang X, Wang XL, et al. Analysis of the effect of Ning Shen Wen Dan Decoction on auditory hallucination rating scale scores and cognitive function in schizophrenia patients with psychiatric disabilities[J]. *Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine*. (2025-05-22).] <https://link.cnki.net/urlid/21.1546.R.20250522.1545.071>.
- 王安江, 王昆, 汪敏. 黄连温胆汤加减治疗痰火内扰型精神分裂症的临床研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2022, 49(7): 132-134. [Wang AJ, Wang K, Wang M. Clinical study on modified Huanglian Wendan Decoction in treatment of schizophrenia of phlegm-fire disturbance syndrome[J]. *Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2022, 49(7): 132-134.] DOI: [10.13192/j.issn.1000-1719.2022.07.038](https://doi.org/10.13192/j.issn.1000-1719.2022.07.038).
- 李涛, 王凤杰. 宁神温胆汤治疗精神分裂症的疗效观察[J]. *辽宁中医杂志*, 2025, 52(5): 124-128. [Li T, Wang FJ. Observation on therapeutic effect of Ningshen Wendan Decoction on schizophrenia[J]. *Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2025, 52(5): 124-128.] DOI: [10.13192/j.issn.1000-1719.2025.05.034](https://doi.org/10.13192/j.issn.1000-1719.2025.05.034).
- 邓丽, 谢艳利. 温胆汤联合奥氮平治疗精神分裂症的疗效及患者记忆、行为变化观察[J]. *中医药学报*, 2024, 52(6): 75-78. [Deng L, Xie YL. Effect of gallbladder-warming decoction combined with olanzapine in the treatment of schizophrenia and the changes of patient memory and behavior[J]. *Acta Chinese Medicine and Pharmacology*, 2024, 52(6): 75-78.] DOI: [10.19664/j.cnki.1002-2392.240120](https://doi.org/10.19664/j.cnki.1002-2392.240120).
- 李一兰, 李淑云, 朱志敏, 等. 加味温胆汤联合利培酮对痰湿内阻型精神分裂症阴性症状及对执行功能的影响[J]. *中医临床研究*, 2023, 15(35): 55-59. [Li YL, Li SY, Zhu ZM, et al. Efficacy of the Wendan decoction plus risperidone on negative symptoms and executive function of patients with phlegm-dampness internal obstruction type of schizophrenia[J]. *Clinical Journal of Chinese Medicine*, 2023, 15(35): 55-59.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-7860.2023.35.011](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-7860.2023.35.011).
- 苏方勇. 温胆汤联合氨磺必利治疗难治性精神分裂症临床观察[J]. *光明中医*, 2022, 37(19): 3575-3577. [Su FY. Clinical observation on the treatment of refractory schizophrenia with Wen Dan Decoction combined with amisulpride[J]. *Guangming Journal of Chinese Medicine*, 2022, 37(19): 3575-3577.] DOI: [10.3969/j.issn.1003-8914.2022.19.039](https://doi.org/10.3969/j.issn.1003-8914.2022.19.039).
- 廖韵诺, 赵凯丽, 郭宏伟. 中药网络药理学的研究应用与挑战[J]. *中草药*, 2024, 55(12): 4204-4213. [Liao YL, Zhao KL,

- Guo HW. Application and challenges of network pharmacology research in traditional Chinese medicine[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2024, 55(12): 4204–4213.] DOI: [10.7501/j.issn.0253-2670.2024.12.027](https://doi.org/10.7501/j.issn.0253-2670.2024.12.027).
- 15 朱金华, 郗慧昕, 杨威, 等. 温胆汤治疗精神分裂症的分子机制研究进展 [J/OL]. 中药药理与临床. (2025-07-16). [Zhu JH, Bing HX, Yang W, et al. Molecular mechanism of Wendan Decoction in preventing and treating schizophrenia: a review[J/OL]. Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica. (2025-07-16).] DOI: [10.13412/j.cnki.zyyl.20250711.002](https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyl.20250711.002).
 - 16 封俨宸, 宋佳斌, 李金瑶, 等. 基于“化痰利胆”法探讨中药复方治疗精神分裂症的研究进展 [J/OL]. 中国实验方剂学杂志. (2025-11-12). [Feng YC, Song JB, Li JY, et al. Research progress on traditional Chinese medicine compound prescriptions for schizophrenia based on "phlegm-resolving and gallbladder-regulating" method[J/OL]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae. (2025-11-12). DOI: [10.13422/j.cnki.syfjx.20252322](https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20252322).
 - 17 Islam MR, Al-Imran MIK, Zehravi M, et al. Targeting signaling pathways in neurodegenerative diseases: Quercetin's cellular and molecular mechanisms for neuroprotection[J]. Animal Model Exp Med, 2025, 8(5):798–818. DOI: [10.1002/ame2.12551](https://doi.org/10.1002/ame2.12551).
 - 18 Shahzad S, Batool Z, Afzal A, et al. Reversal of oxidative stress, cytokine toxicity and DNA fragmentation by quercetin in dizocilpine-induced animal model of Schizophrenia[J]. Metab Brain Dis, 2022, 37(8): 2793–2805. DOI: [10.1007/s11011-022-01090-6](https://doi.org/10.1007/s11011-022-01090-6).
 - 19 Emran TB, Islam F, Nath N, et al. Naringin and naringenin polyphenols in neurological diseases: understandings from a therapeutic viewpoint[J]. Life (Basel), 2022, 13(1): 99. DOI: [10.3390/life13010099](https://doi.org/10.3390/life13010099).
 - 20 Li M, Liu Y, Sun M, et al. SEP-363856 exerts neuroprotection through the PI3K/AKT/GSK-3 β signaling pathway in a dual-hit neurodevelopmental model of schizophrenia-like mice[J]. Drug Dev Res, 2024, 85(4): e22225. DOI: [10.1002/ddr.22225](https://doi.org/10.1002/ddr.22225).
 - 21 徐义勇, 黄四碧, 田真真, 等. 温胆汤对精神分裂症模型大鼠学习记忆及 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的影响 [J]. 中药材, 2022, 45(10): 2466–2470. [Xu YY, Huang SB, Tian ZZ, et al. Effect of Wendan Decoction on learning and memory and PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in schizophrenia model rats[J]. Journal of Chinese Medicinal Materials, 2022, 45(10): 2466–2470.] DOI: [10.13863/j.issn1001-4454.2022.10.033](https://doi.org/10.13863/j.issn1001-4454.2022.10.033).
 - 22 Chen M, Li H, Zheng S, et al. Nobiletin targets SREBP1/ACLY to induce autophagy-dependent cell death of gastric cancer cells through PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. Phytomedicine, 2024, 128: 155360. DOI: [10.1016/j.phymed.2024.155360](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.155360).
 - 23 El-Kott AF, Bin-Meferij MM, Eleawa SM, et al. Kaempferol protects against cadmium chloride-induced memory loss and hippocampal apoptosis by increased intracellular glutathione stores and activation of PTEN/AMPK induced inhibition of Akt/mTOR signaling[J]. Neurochem Res, 2020, 45(2): 295–309. DOI: [10.1007/s11064-019-02911-4](https://doi.org/10.1007/s11064-019-02911-4).
 - 24 布凡, 赵永厚, 柴剑波, 等. 基于数据挖掘中药治疗精神分裂症用药规律及机制研究 [J]. 中医药导报, 2022, 28(5): 132–137, 151. [Bu F, Zhao YH, Chai JB, et al. Study on the regularity and mechanism of medication in the treatment of schizophrenia based on data mining[J]. Guiding Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2022, 28(5): 132–137, 151.] DOI: [10.13862/j.cn43-1446/r.2022.05.027](https://doi.org/10.13862/j.cn43-1446/r.2022.05.027).
 - 25 Zhu M, Sun Y, Su Y, et al. Luteolin: a promising multifunctional natural flavonoid for human diseases[J]. Phytother Res, 2024, 38(7): 3417–3443. DOI: [10.1002/ptr.8217](https://doi.org/10.1002/ptr.8217).
 - 26 Yang Y, Xiao Z, Chen W, et al. Tumor suppressor gene TP53 is genetically associated with schizophrenia in the Chinese population[J]. Neurosci Lett, 2004, 369(2): 126–131. DOI: [10.1016/j.neulet.2004.07.068](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.07.068).
 - 27 Yang J, Wu X, Huang J, et al. TP53 Polymorphism Contributes to the Susceptibility to Bipolar Disorder but Not to Schizophrenia in the Chinese Han Population[J]. J Mol Neurosci, 2019, 68(4): 679–687. DOI: [10.1007/s12031-019-01330-y](https://doi.org/10.1007/s12031-019-01330-y).
 - 28 Devine EA, Imami AS, Eby H, et al. Neuronal alterations in AKT isotype expression in schizophrenia[J]. Mol Psychiatry, 2025, 30(4): 1573–1584. DOI: [10.1038/s41380-024-02770-8](https://doi.org/10.1038/s41380-024-02770-8).
 - 29 杨铠冰, 冀燃, 王美琴, 等. 基于数据融合算法的精神分裂症易感基因排序及其信号通路研究 [J]. 北京生物医学工程, 2015, 34(2): 151–155. [Yang KB, Ji R, Wang MQ, et al. Gene ranking and signaling pathway of schizophrenia susceptible genes based on data fusion arithmetic[J]. Beijing Biomedical Engineering, 2015, 34(2): 151–155.] DOI: [10.3969/j.issn.1002-3208.2015.02.07](https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-3208.2015.02.07).
 - 30 Wang P, Nan S, Zhang Y, et al. Effects of GABA_B receptor positive allosteric modulator BHF177 and IRS-1 on apoptosis of hippocampal neurons in rats with refractory epilepsy via the PI3K/Akt pathway[J]. Cell Biol Int, 2022, 46(11): 1775–1786. DOI: [10.1002/cbin.11839](https://doi.org/10.1002/cbin.11839).
 - 31 Subbanna M, Shivakumar V, Venugopal D, et al. Impact of antipsychotic medication on IL-6/STAT3 signaling axis in peripheral blood mononuclear cells of drug-naive schizophrenia patients[J]. Psychiatry Clin Neurosci, 2020, 74(1): 64–69. DOI: [10.1111/pcn.12938](https://doi.org/10.1111/pcn.12938).
 - 32 Luo J, Li L, Niu M, et al. Genetic regulation of human brain proteome reveals proteins implicated in psychiatric disorders[J]. Mol Psychiatry, 2024, 29(11): 3330–3343. DOI: [10.1038/s41380-024-02576-8](https://doi.org/10.1038/s41380-024-02576-8).
 - 33 Kim DY, Park JS, Leem YH, et al. The potent PDE10A inhibitor MP-10 (PF-2545920) suppresses microglial activation in LPS-induced neuroinflammation and MPTP-induced Parkinson's disease mouse models[J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2021, 16(2): 470–482. DOI: [10.1007/s11481-020-09943-6](https://doi.org/10.1007/s11481-020-09943-6).
 - 34 Chiosio G, Digwal CS, Trepel JB, et al. Structural and functional complexity of HSP90 in cellular homeostasis and disease[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2023, 24(11): 797–815. DOI: [10.1038/s41580-023-00640-9](https://doi.org/10.1038/s41580-023-00640-9).
 - 35 梁静文, 余卓恒, 叶彩虹, 等. 首发精神分裂症相关血浆外泌体蛋白标志物的筛查 [J]. 国际精神病学杂志, 2024, 51(1): 42–

48. [Liang JW, Yu ZH, Ye CH, et al. Screening of protein markers on the plasma exosome of first episode schizophrenic patients[J]. Journal of International Psychiatry, 2024, 51(1): 42–48.] DOI: [10.13479/j.cnki.jip.2024.01.030](https://doi.org/10.13479/j.cnki.jip.2024.01.030).
- 36 Brand BA, de Boer JN, Sommer IEC. Estrogens in schizophrenia: progress, current challenges and opportunities[J]. Curr Opin Psychiatry, 2021, 34(3): 228–237. DOI: [10.1097/YCO.0000000000000699](https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000699).
- 37 Brand BA, Boer AJ, de Boer JN, et al. Genetic variants in COMT and ESR1 genes shape treatment response to raloxifene in schizophrenia–spectrum disorders[J]. Psychoneuroendocrinology, 2025, 172: 107274. DOI: [10.1016/j.psyneuen.2024.107274](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2024.107274).
- 38 严辞, 汪彦博. 血清 IL-1 β 、IL-17 水平与首发精神分裂症患者治疗效果的关系 [J]. 中国医药导报, 2019, 16(36): 178–181. [Yan C, Wang YB. Relationship between serum IL-1 β , IL-17 levels and the therapeutic effect in patients with first-episode schizophrenia[J]. China Medical Herald, 2019, 16(36): 178–181.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/CiBQZXJpb2RpY2FsQ0hJU29scjkyMDI1MTEENzE2MDEENxIPeXljeXp4MjAxOTM2MDQ1Ggh5d29kenhoaQ%3D%3D>
- 39 周中华. 氯氮平联合利培酮对精神分裂症患者血脂代谢及血清 IL-6、IL-1 β 、IL-17 水平的影响 [J]. 医学理论与实践, 2021, 34(17): 2981–2983. [Zhou ZH. The influence of clozapine combined with risperidone on lipid metabolism and serum levels of IL-6, IL-1 β , and IL-17 in patients with schizophrenia[J]. The Journal of Medical Theory and Practice, 2021, 34(17): 2981–2983.] DOI: [10.19381/j.issn.1001-7585.2021.17.020](https://doi.org/10.19381/j.issn.1001-7585.2021.17.020).
- 40 Samoud S, Mtiraoui A, Zamali I, et al. Comparative analysis of serum BAFF and IL-17 levels pre- and post-antipsychotic treatment for acute schizophrenia[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(1): 385. DOI: [10.3390/ijms26010385](https://doi.org/10.3390/ijms26010385).
- 41 Yu S, Qu Y, Du Z, et al. The expression of immune related genes and potential regulatory mechanisms in schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2024, 267: 507–518. DOI: [10.1016/j.schres.2023.11.007](https://doi.org/10.1016/j.schres.2023.11.007).
- 42 吴海源, 柴剑波, 于明, 等. 中医药调控 PI3K/Akt 信号通路防治精神分裂症的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(8): 280–289. [Wu HY, Chai JB, Yu M, et al. Prevention and treatment of schizophrenia by traditional Chinese medicine targeting PI3K/Akt signaling pathway: a review[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2024, 30(8): 280–289.] DOI: [10.13422/j.cnki.syfjx.20240205](https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20240205).
- 43 Okazaki S, Boku S, Watanabe Y, et al. Polymorphisms in the hypoxia inducible factor binding site of the macrophage migration inhibitory factor gene promoter in schizophrenia[J]. PLoS One, 2022, 17(3): e0265738. DOI: [10.1371/journal.pone.0265738](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265738).

收稿日期: 2025 年 07 月 07 日 修回日期: 2025 年 12 月 17 日
本文编辑: 张 苗 黄 笛

引用本文: 肖惠中, 蒲雨馨, 徐欣怡, 等. 基于网络药理学及分子对接探讨温胆汤治疗精神分裂症的作用机制[J]. 数理医药学杂志, 2026, 39(2): 114–123. DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202508023](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202508023).
Xiao HZ, Pu YX, Xu XY, et al. Exploring the mechanism of Wendan Decoction in the treatment of schizophrenia based on network pharmacology and molecular docking[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2026, 39(2): 114–123. DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202508023](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202508023).