◆网络药理学◆

基于网络药理学和分子对接技术分析养阴舒肝胶囊治疗抑郁症作用机制

钟玲，袁鑫，吴招娣，王颖彦

广州中医药大学第二附属医院药学部，广东 广州 510120

［摘要］**目的：**基于网络药理学和分子对接技术分析养阴舒肝胶囊治疗抑郁症的作用机制。**方法：**通过中药系统药理学数据库与分析平台，检索养阴舒肝胶囊活性成分及靶点；通过GeneCards、DrugBank、TTD、OMIM和Pharmgkb数据库收集抑郁症相关基因；用Cytoscape3.10.0构建蛋白质相互作用（PPI）网络，筛选核心靶点。进一步经R Studio行基因本体（GO）功能和京都基因与基因组百科全书（KEGG）通路富集分析。最后由Schrödinger分子对接验证核心靶点与主要活性成分的亲和力。**结果：**获得养阴疏肝胶囊活性成分94个，对应靶点231个，抑郁症相关靶点4 467个，药物疾病交集靶点177个。获得主要活性成分为槲皮素、山柰酚、木犀草素、柚皮素、异鼠李素、β-谷甾醇、豆甾醇、延胡索乙素。获得核心靶点为肿瘤蛋白p53（TP53）、蛋白激酶B（AKT1）、热休克蛋白90α型1（HSP90AA1）、雌激素受体1（ESR1）、肿瘤坏死因子（TNF）、白细胞介素（IL）-6、丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）1、MAPK3。GO分析涉及2 918项条目，KEGG富集分析得到脂质与动脉粥样硬化、磷脂酰肌醇3激酶（PI3K）-AKT、化学致癌-受体激活等187条通路。分子对接结果显示，木犀草素、柚皮素与TNF、ESR1、HSP90AB1，槲皮素、异鼠李素与ESR1之间结合能较低，亲和力较好。**结论：**养阴舒肝胶囊通过槲皮素、山柰酚、木犀草素、柚皮素、异鼠李素、β-谷甾醇、豆甾醇、延胡索乙素等成分，作用于TP53、AKT1、HSP90AA1、ESR1、TNF、IL6、MAPK1、MAPK3等靶点，调控脂质与动脉粥样硬化、PI3K-AKT以及化学致癌-受体激活等通路，发挥抗抑郁作用。

［关键词］抑郁症；养阴舒肝胶囊；网络药理学；分子对接；作用机制

［中图分类号］R285　［文献标志码］A　［文章编号］0256-7415（2026）07-0108-09

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2026.07.018

Analysis of Mechanism of Yangyin Shugan Capsules in Treating Depression Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology

ZHONG Ling, YUAN Xin, WU Zhaodi, WANG Yingyan

Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong 510120, China

Abstract: Objective: To analyze the mechanism of Yangyin Shugan Capsules in treating depression based on network pharmacology and molecular docking technology. **Methods:** Active ingredients and targets of Yangyin Shugan Capsules were retrieved using the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform. Depression-related genes were collected from GeneCards, DrugBank, TTD, OMIM, and PharmGKB databases. Protein-protein interaction (PPI) networks were constructed using Cytoscape 3.10.0, and core targets were screened.

［收稿日期］2025-08-12
［修回日期］2026-03-19
［基金项目］广东省中医药局项目（20251138）；国家自然科学基金项目（82304905，82104021）
［作者简介］钟玲（1984-），女，主管药师。
［通信作者］王颖彦（1974-），女，主任药师。

Gene Ontology（GO）functional enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes（KEGG）pathway enrichment analysis were performed using R Studio. Finally, the affinity between core targets and main active ingredients was verified by Schrödinger molecular docking. **Results:** A total of 94 active ingredients and 231 corresponding targets of Yangyin Shugan Capsules were obtained. There were 4 467 depression-related targets, with 177 intersecting targets between the drug and the disease. The main active ingredients included quercetin, kaempferol, luteolin, naringenin, isorhamnetin, beta-sitosterol, stigmasterol, and hyndarin. The core targets included tumor protein p53（TP53）, AKT serine/threonine kinase 1（AKT1）, heat shock protein 90 alpha family class A member 1（HSP90AA1）, estrogen receptor 1（ESR1）, tumor necrosis factor（TNF）, interleukin-6（IL-6）, mitogen-activated protein kinase（MAPK）1, and MAPK3. GO analysis involved 2 918 entries, while KEGG enrichment analysis identified 187 pathways, including lipid and atherosclerosis, phosphatidylinositol 3-kinase（PI3K）-AKT signaling pathway, and chemical carcinogenesis-receptor activation. Molecular docking results showed that luteolin and naringenin exhibited low binding energy and high affinity with TNF, ESR1, and HSP90AB1, while quercetin and isorhamnetin showed low binding energy and good affinity with ESR1. **Conclusion:** Yangyin Shugan Capsules exert antidepressant effects by acting on targets such as TP53, AKT1, HSP90AA1, ESR1, TNF, IL-6, MAPK1, and MAPK3 through ingredients including quercetin, kaempferol, luteolin, naringenin, isorhamnetin, beta-sitosterol, stigmasterol, and hyndarin, and by regulating signaling pathways such as lipid and atherosclerosis, PI3K-AKT, and chemical carcinogenesis-receptor activation.

Keywords: Depression; Yangyin Shugan Capsules; Network pharmacology; Molecular docking; Mechanism of action

抑郁症是一种常见的精神障碍，全球范围内，有超过3.5亿患者，其中女性患病率更高[1]。每年抑郁导致约4 690万患者致残，超过80万例致死[2]。世界卫生组织曾预测，到2030年抑郁症可能成为全球经济负担最重的疾病之一[3]。养阴舒肝胶囊是广东省中医院的院内制剂，是由国家中医药“岐黄学者”、广东省名中医王小云教授集数十年临床经验，针对大多数情志不舒女性患者所开发研制的中成药制剂。该药由白芍、柴胡、茯苓、山药、香附、郁金组成，具有舒肝养肝，健脾养血的功效。动物实验研究已表明养阴舒肝胶囊可调节抑郁型小鼠脑内神经递质，改善抑郁行为[4]。临床研究也表明，该药可以改善抑郁患者月经失调、卵巢功能下降、植物神经功能紊乱等诸多肝气郁结症状[5-6]。但由于中成药药物成分及作用靶点的复杂性，养阴舒肝胶囊治疗抑郁症的机制尚不明确。本研究拟通过网络药理学及分子对接技术分析养阴舒肝胶囊治疗抑郁症的作用机制，为后续研究提供理论基础及研究方向。

1 资料与方法

1.1 养阴舒肝胶囊活性成分及作用靶点筛选 通过中药系统药理学数据库与分析平台（TCMSP），检索养阴舒肝胶囊中各药物（白芍、柴胡、茯苓、山药、香附、郁金）的活性成分。以口服生物利用度（OB）≥30%、类药性（DL）≥0.18为标准，筛选药物相关活性成分。通过有效成分MOL ID获取相应靶点，并将其对应的Target name导入Uniprot数据库中进行标准化。利用Cytoscape3.10.0软件构建养阴舒肝胶囊活性成分与作用靶点网络，预测主要活性成分。

1.2 疾病靶点及交集靶点获取 以“Depression”为关键词，检索GeneCards、DrugBank、TTD、OMIM和Pharmgkb数据库，对5个数据库疾病相关靶点进行整合、去重，从而获得抑郁症相关疾病靶点。将药物活性成分靶点与疾病靶点用在线韦恩图制作工具取交集，即养阴舒肝胶囊治疗抑郁症的靶点。

1.3 蛋白质相互作用（PPI）网络构建 将养阴舒肝胶囊治疗抑郁症的靶点文件，导入STRING数据库以建立PPI网络。再利用Cytoscape3.10.0软件的

“CytoNCA”插件对PPI网络进行拓扑分析。以度值(Degree)排序，筛选该网络前8位靶点为核心靶点，进行可视化分析。

1.4　基因本体(GO)功能和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析　将养阴舒肝胶囊治疗抑郁症的靶点文件，使用R Studio软件进行生物功能富集和通路分析。选取$P<0.05$的前6条GO功能制作柱状图，前15条KEGG通路制作富集气泡图，并进一步对核心条目与基因关系进行数据可视化展示。

1.5　分子对接验证　通过PubChem数据库下载核心组方主要活性成分的结构，通过RCSB蛋白质数据库PDB，下载选择分辨率<2.5 A且具有完整口袋结构的蛋白质文件。将其导入Schrödinger Maestro软件，去除结晶水、加氢等处理，对活性成分和靶点蛋白依次进行对接及可视化分析。

2　结果

2.1　养阴舒肝胶囊活性成分及靶点　筛选得到养阴舒肝胶囊活性成分白芍13个、柴胡17个、茯苓15个、山药16个、香附18个、郁金15个，删去重复及没有作用靶点的成分，共得到养阴舒肝胶囊活性成分94个，对应靶点231个。通过Cytoscape3.10.0软件可视化活性成分-靶点相互作用网络，该网络共有285个节点，700条边，见图1。对活性成分进行度值分析、排序，前8位的活性成分为：Quercetin、Kaempferol、Luteolin、Naringenin、Isorhamnetin、Beta-sitosterol、Stigmasterol、Hyndarin，见表1。

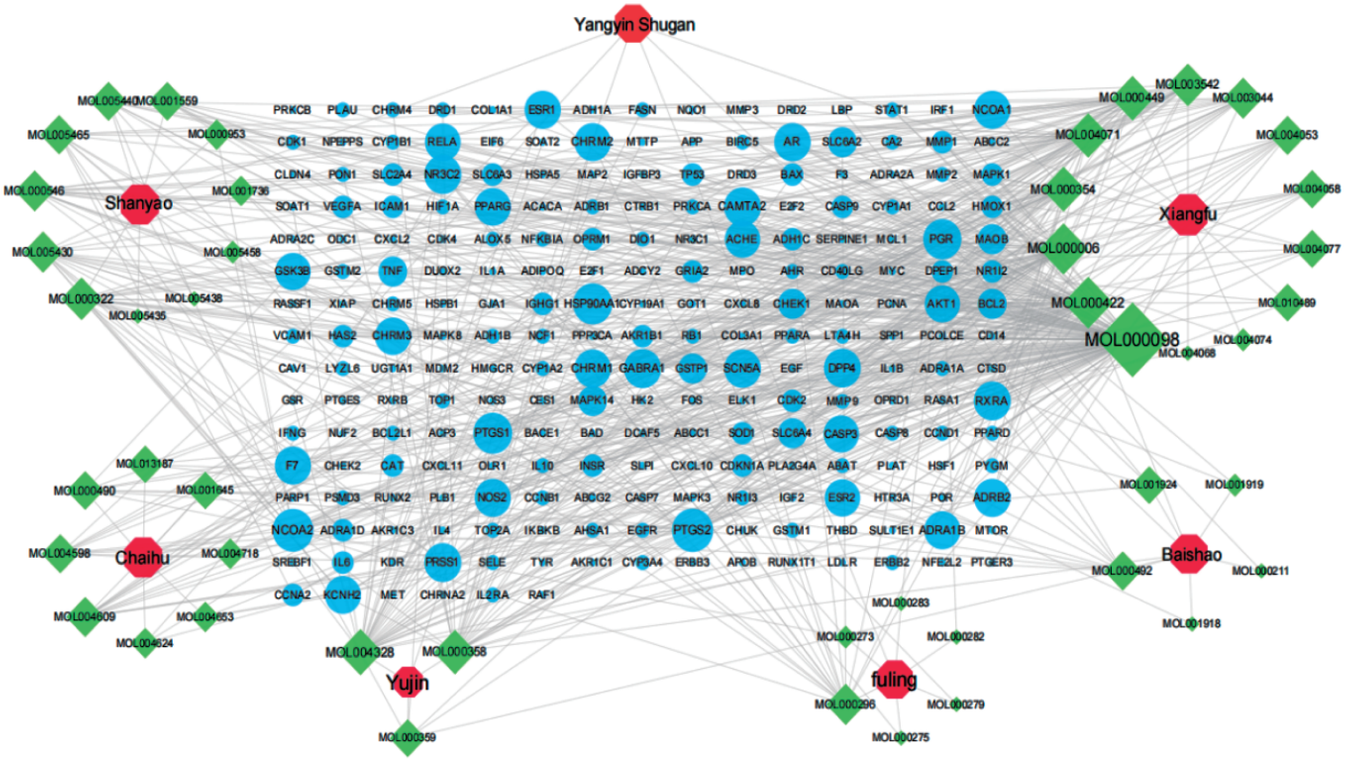


图1　养阴舒肝胶囊“活性成分-靶点”相互作用网络图

2.2　抑郁症疾病靶点及交集靶点　以“Depression”为关键词，分别从GeneCards、DrugBank、TTD、Pharmgkb、OMIM数据库中检索得到3 983个、160个、93个、601个、1个疾病靶点，删去重复靶点，共得到4 467个抑郁症相关靶点，得到药物疾病交集靶点177个，见图2。

2.3　PPI网络　将交集靶点导入STRING数据库构建PPI网络图。再利用Cytoscape3.10.0软件的“CytoNCA”插件对PPI网络进行拓扑分析，见图3A。此图共含141个节点，502条边，根据度值进行排序，越靠近圆圈内部代表度值越高。根据度值筛选前8位核心靶点依次为：肿瘤蛋白p53(TP53)、蛋白激酶1(AKT1)、热休克蛋白90α型1(HSP90AA1)、雌激素受体1(ESR1)、肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素(IL)-6、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)1、MAPK3，见图3B。

表1　养阴舒肝胶囊度值前8位主要活性成分表

Mol ID	化学成分	度值	OB(%)	DL	来源
MOL000098	Quercetin(槲皮素)	138	46.43	0.28	柴胡、香附
MOL000422	Kaempferol(山柰酚)	56	41.88	0.24	白芍、柴胡、香附
MOL000006	Luteolin(木犀草素)	54	36.16	0.25	香附
MOL004328	Naringenin(柚皮素)	36	59.29	0.21	郁金
MOL000354	Isorhamnetin(异鼠李素)	31	49.60	0.31	柴胡、香附
MOL000358	Beta-sitosterol(β-谷甾醇)	30	36.91	0.75	白芍、香附、郁金
MOL000449	Stigmasterol(豆甾醇)	30	43.83	0.76	柴胡、山药、香附
MOL004071	Hyndarin(延胡索乙素)	30	73.94	0.64	香附

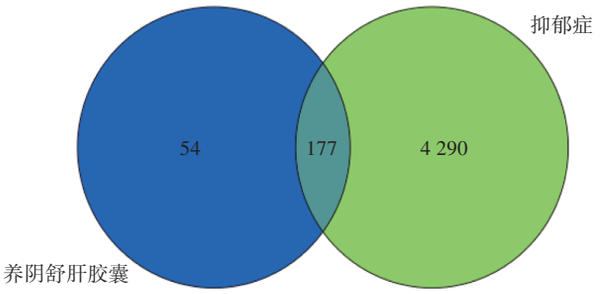


图2　养阴舒肝胶囊治疗抑郁症交集靶点韦恩图

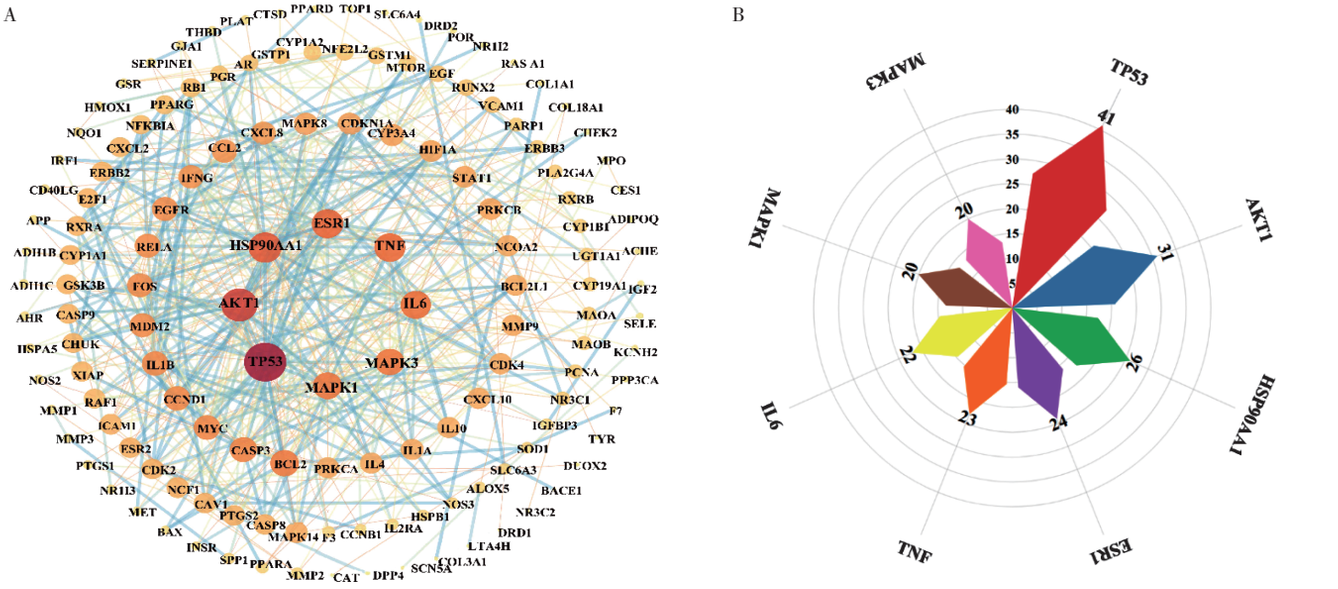


图3　养阴舒肝胶囊治疗抑郁症蛋白互作网络图

2.4　GO功能富集分析　GO分析共获得2 918项，涉及生物过程(BP)2 594项，主要包含外源物刺激反应、营养水平应答、氧化应激反应、辐射应答、脂多糖应答、细菌源性分子反应等；细胞成分(CC)110项主要包含脂筏、膜微区、突触膜、神经元胞体、突触后膜、内吞囊泡等；分子功能(MF)214项，主要包含转录因子-DNA结合、RNA聚合酶Ⅱ特异性转录因子-DNA结合、泛素样蛋白连接酶结合、受体-配体相互作用活性、泛素蛋白连接酶结合、转录激活因子-DNA结合活性等。GO分析的每个功能的前6项见图4A。每个功能中富集的基因数量最多的靶点与GO条目之间的关系见图4B。

2.5　KEGG通路富集分析　KEGG分析共获得187条信号通路。筛选出基因富集数量前15条信号通路进行分析，见图5A。主要涉及脂质与动脉粥样硬化通路、磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)-AKT信号通路、化学致癌-受体激活、巨细胞病毒感染、神经退行性变多疾病共同通路、人类疱疹病毒8型感染、糖尿病并发症中的晚期糖基化终末产物及其受体(AGE-RAGE)信号通路。前3条通路与靶点之间的关系，见图5B。

2.6　分子对接　度值前8位核心靶点与主要活性成分分子对接结合能热图见图6。其中，木犀草素、柚皮素与TNF、ESR1、HSP90AB1，槲皮素、异鼠李素与ESR1之间结合能较低，亲和力更好，可视化对接模式，见图7。

3　讨论

抑郁症伴随着长期的认知功能障碍和行为改变，对个人、家庭乃至全社会经济和健康发展产生了严

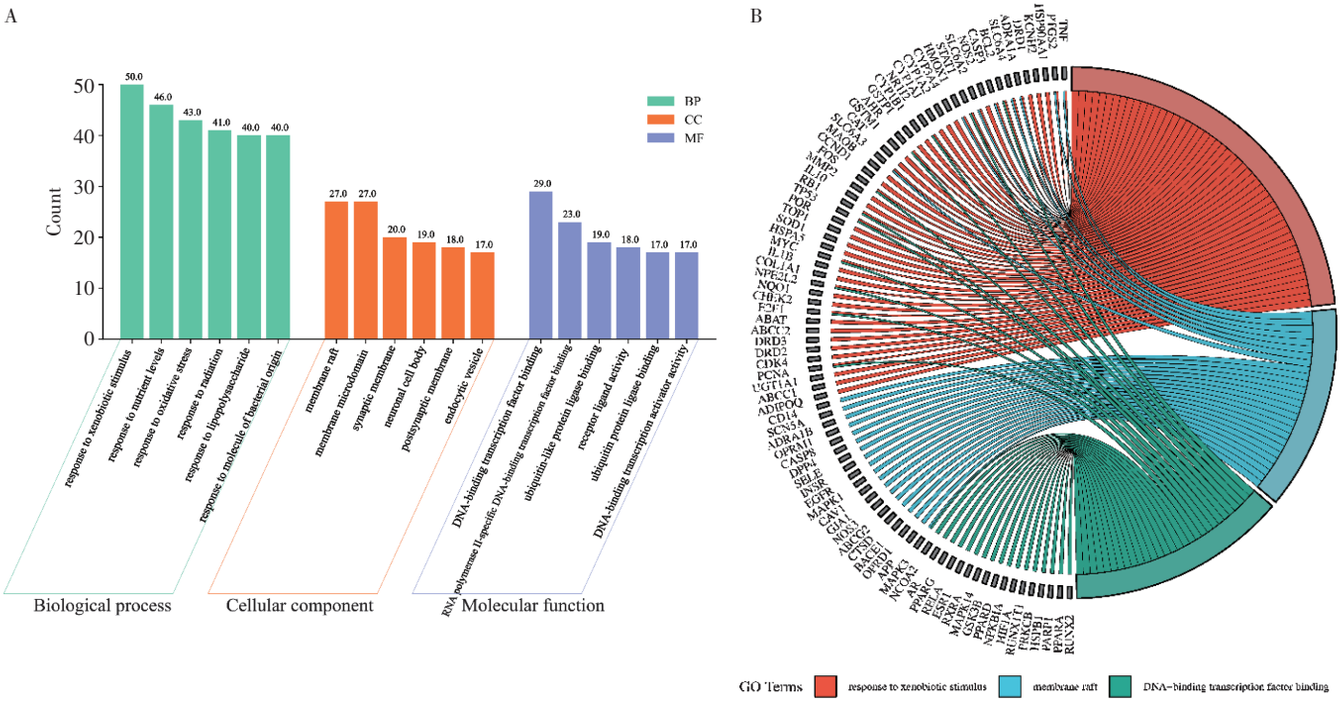


图4　养阴舒肝胶囊治疗抑郁症的GO功能富集分析

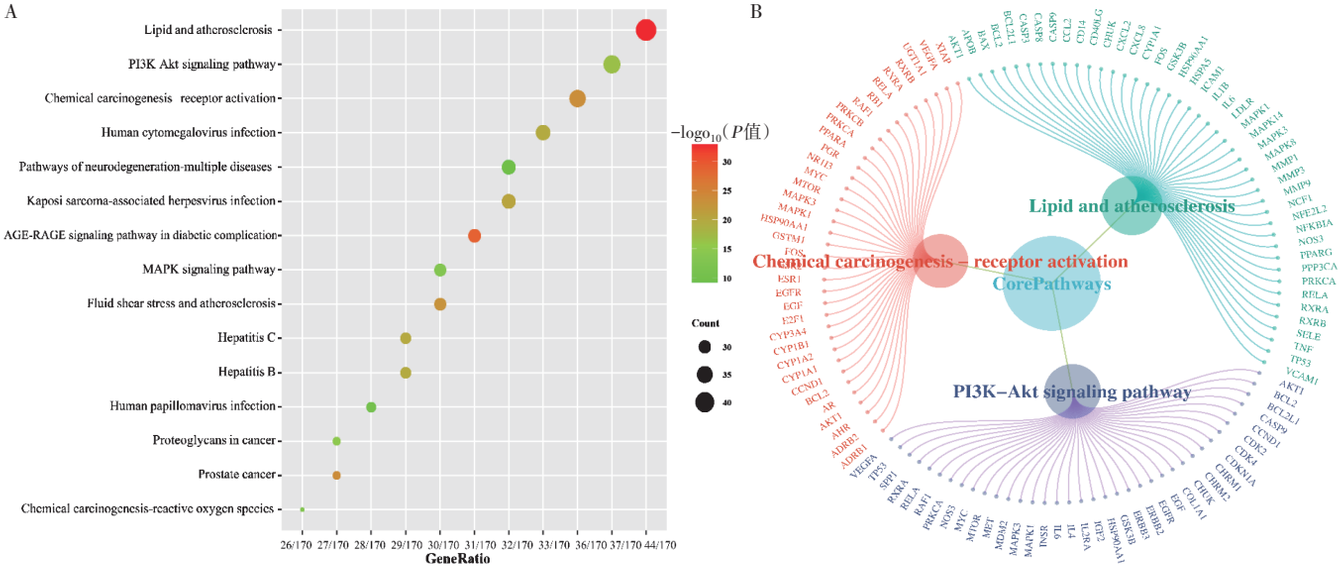


图5　养阴舒肝胶囊治疗抑郁症的KEGG通路富集分析

重的影响[7]。神经递质和受体假说、下丘脑-垂体-肾上腺轴假说、细胞因子假说、神经可塑性假说以及炎症响应假说等，围绕抑郁症的病因研究，西医界众说纷纭[8]。而中医多从肝论治，认为若人情志不舒则会气血不畅引起肝郁，肝郁则容易伤脾胃使气血化生不足，日久造成抑郁状态[9]。

研究发现白术、白芍、甘草、陈皮、茯苓、柴胡、山药、党参、木香、苍术具有抗炎和抗氧化特性，有助于减轻肠黏膜的炎症反应，通过微生物群-肠道-脑轴，改善肠道环境，进而缓解抑郁患者腹部不适和心理症状[10]。本研究筛选出养阴舒肝胶囊8种主要活性成分，包括槲皮素、山柰酚、木犀草素、柚皮素、异鼠李素、β-谷甾醇、豆甾醇、延胡索乙素。其中前5种成分均为黄酮类化合物，它们在分子

对接中，均与配体蛋白表现出较低的结合能。且广泛存在于水果、蔬菜和茶叶中，具有显著的抗炎、抗氧化作用[11]。槲皮素可通过抑制氧化应激、神经炎治疗抑郁，还能调节下丘脑-垂体-肾上腺轴功能障碍、神经递质水平及神经可塑性缓解抑郁状态[12-13]。山柰酚抗抑郁作用很大程度取决于其结构糖基化模式及对核因子(NF)-κB、p38和AKT等通路不同信号

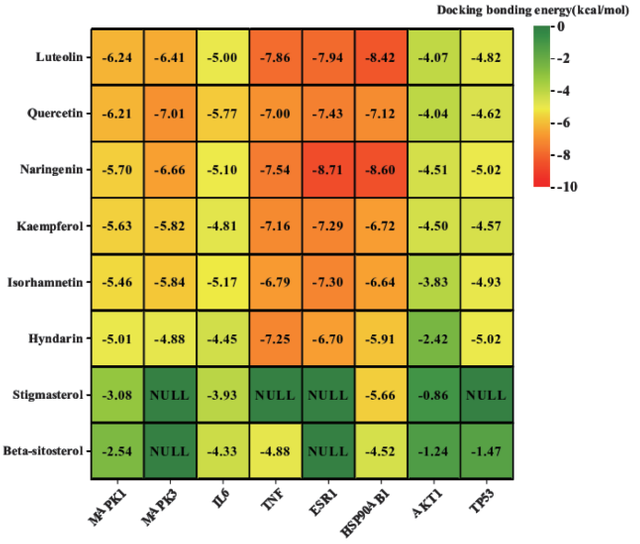


图6　养阴舒肝胶囊治疗抑郁症主要活性成分与核心靶点的分子对接结合能热图

级联的调节作用[14]。木犀草素具有亲脂性，能够透过血脑屏障。研究表明，其可通过修复调节神经干细胞，促进隔颞轴神经和海马神经营养的再生，改变一些与抑郁症相关的信号通路，缓解抑郁症状[15-16]。柚皮素可通过恢复大脑中的血清素和去甲肾上腺素水平来发挥抗抑郁作用[17]。研究发现，柚皮素单独或与其他药物一起使用均可减轻抑郁行为[18]。异鼠李素为槲皮素的3′-O-甲基化衍生物，是从银杏叶中分离出的主要活性化合物之一。其抗抑郁作用通过PI3K-AKT、MAPK、Nrf2和NF-κB信号通路介导，并已在啮齿动物的各种行为测试中得到证实[19]。β-谷甾醇属于植物甾醇类，是天然植物中存在的活性微量成分，具有与胆固醇相似的甾核结构。研究发现其抗抑郁作用由5-羟色胺、多巴胺和γ-氨基丁酸能系统介导[20]。豆甾醇也是一种天然存在的甾体衍生物，是皮质类固醇-1、孕酮、雄激素、雌激素和维生素D3的前体，很容易通过血脑屏障[21]。可通过腺苷酸活化蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(AMPK/mTOR)和应激活化蛋白激酶(JNK)通路减轻氧化应激和抑制自噬，从而保护损伤的神经系统，并由谷氨酸能系统介导抗抑郁活性[22]。延胡索乙素也被称为罗通定，是我国从药用植物延胡索中提取并开发的首个神经类

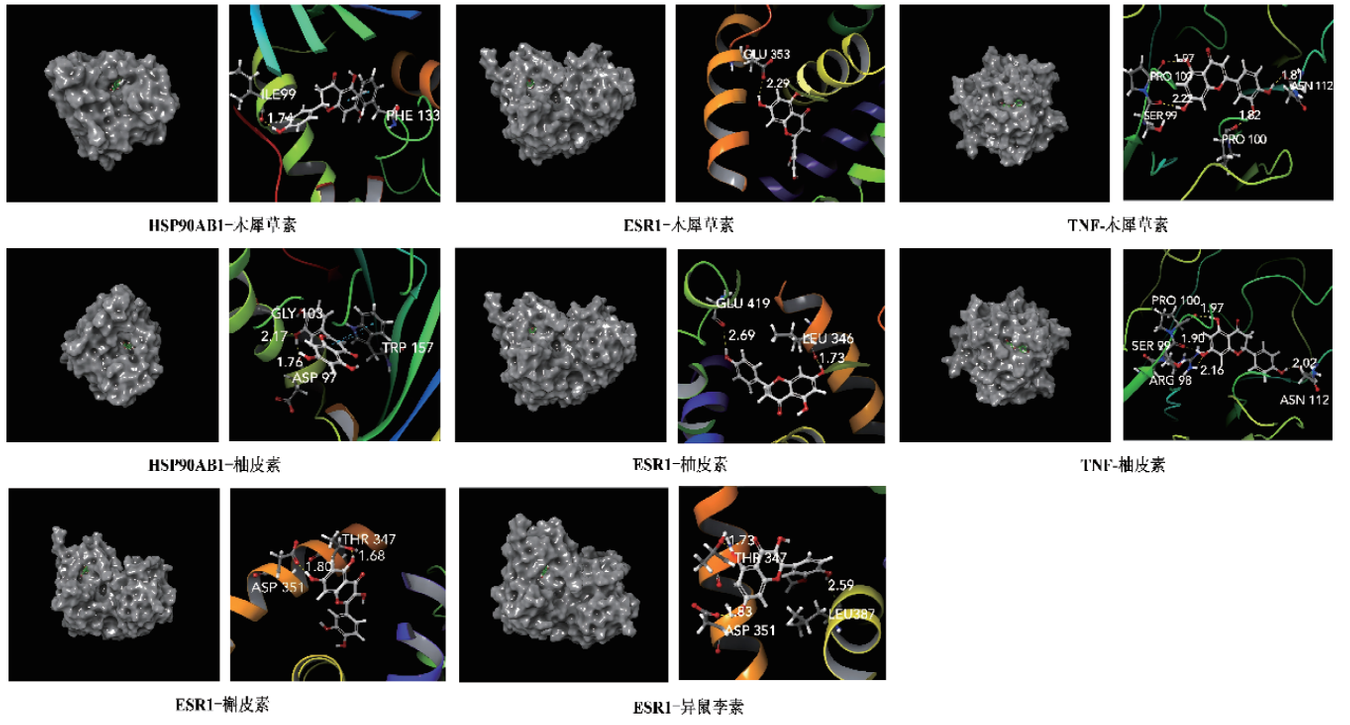


图7　养阴舒肝胶囊治疗抑郁症主要活性成分与核心靶点的分子对接可视化图

药物，具有镇痛、镇静催眠、镇咳等药理作用，在临床中已被成熟应用[23]。研究认为其抗抑郁及抗焦虑作用与阻断了下丘脑室旁核中神经肽Y的减少和促肾上腺皮质激素释放因子表达的增加以及HPA轴的激活密切相关[24]。

本研究筛选出TP53、AKT1、HSP90AA1、ESR1、TNF、IL6、MAPK1、MAPK3等高度值作用靶点。其中，TP53、MAPK1、MAPK3参与细胞周期等多种细胞过程调节[25-26]，与重度抑郁症相关的MAPK信号通路密切相关[27-28]；AKT是PI3K通路重要的下游底物，有酶结合及生长因子活性分子功能，参与细胞凋亡这一重度抑郁症主要代谢途径，且AKT1基因多态性与重度抑郁症严重程度相关[29-31]；HSP90AA1在多种细胞过程中起重要作用，如蛋白质折叠、降解、信号转导和形态进化等，还与蛋白质转运、转录调控及基因表达的表观遗传调控有关[32]。早期研究发现，它在患肝癌的抑郁症患者中高表达[33]。虽其作为肿瘤治疗新靶点受关注，但研究表明，HSP90AA1在不同疾病中表达有别，其表达下调可能参与双相情感障碍发病机制[34]。ESR1是雌激素的性激素受体。雌激素具有神经保护和情绪调节作用。雌激素水平的变化会影响情绪，并导致女性抑郁症患病率更高，且ESR1高度参与重度抑郁症的发病机制和治疗反应[35-37]；IL-6和TNF是经典的炎症因子，也被证明可促进重度抑郁症的进展[38]。TNF则可破坏血脑屏障的完整性，从而加速炎症介质和外周免疫细胞向中枢神经系统的浸润，导致抑郁症和异常行为[39-40]。抑郁症患者的血浆和脑脊液中IL-6和TNF显著升高，这些炎症因子的含量与疾病严重程度呈正相关[41]。

KEGG富集分析结果表明核心靶点广泛分布在脂质与动脉粥样硬化、PI3K-AKT信号以及化学致癌-受体激活等通路。一些研究发现动脉粥样硬化与抑郁症相互影响，抑郁和动脉粥样硬化共有一些病理过程，包括炎症反应、免疫损伤、氧化应激增加以及代谢紊乱[42-44]。研究表明脂质与动脉粥样硬化和色氨酸代谢可能分别是抑郁症继发动脉粥样硬化以及动脉粥样硬化导致抑郁症的相关通路[45]。PI3K-AKT通路是神经元中一条重要的信号通路，在大脑中与情绪相关的区域广泛表达，对神经元的成熟、发育和突触可塑性至关重要。因此，脑区中PI3K-AKT的功能障碍可导致神经退行性疾病、癫痫、抑郁症等疾病的发生[46]。一些临床和临床前证据证实PI3K-AKT在抑郁症中功能异常，增强的PI3K-AKT信号显示出持续且快速的抗抑郁作用[47-48]。Polityńska B等[49]人由3条主要途径阐述了抑郁症与癌症之间的关联，认为化学致癌作用-受体激活通路可能参与了抑郁症的发病机制。Zheng Q[50]等发现以柴胡为主要成分的舒肝成方可作用于血红素加氧酶-1和细胞色素P450 1A1，进而调控化学致癌信号通路，改善焦虑和抑郁症状[51-52]。

综上，网络药理学及分子对接技术分析结果表明，养阴舒肝胶囊可能通过主要活性成分槲皮素、山柰酚、木犀草素、柚皮素、异鼠李素、β-谷甾醇、豆甾醇、延胡索乙素，作用于核心靶点TP53、AKT1、HSP90AA1、ESR1、TNF、IL6、MAPK1、MAPK3，调控脂质与动脉粥样硬化、PI3K-AKT以及化学致癌-受体激活等信号通路，抑制体内炎症反应、氧化应激，调节免疫及激素水平等，发挥神经保护及情绪调解作用，从而改善抑郁临床症状。

[参考文献]

[1] CHRISTENSEN M C，WONG C M J，BAUNE B T. Symptoms of major depressive disorder and their impact on psychosocial functioning in the different phases of the disease：do the perspectives of patients and healthcare providers differ? [J]. Front Psychiatry，2020，11：280.

[2] MOITRA M，SANTOMAURO D，COLLINS P Y，et al. The global gap in treatment coverage for major depressive disorder in 84 countries from 2000-2019：a systematic review and Bayesian meta-regression analysis[J]. PLoS Med，2022，19(2)：e1003901.

[3] PERIĆ I，COSTINA V，GASS P，et al. Hippocampal synaptoproteomic changes of susceptibility and resilience of male rats to chronic social isolation[J]. Brain Res Bull，2021，166：128-141.

[4] 王吉菊，刘建，黄旭春，等. 养阴舒肝颗粒对肝郁证模型小鼠行为学及脑内单胺类神经递质的影响[J]. 中药新药与临床药理，2019，30(1)：47-51.

[5] 曹晓静，王小云. 养阴舒肝胶囊对POI患者卵巢功能的影响及机制探讨[J]. 中国实验方剂学杂志，2017，23(4)：188-192.

[6] 饶玲铭. 王小云教授学术经验总结及滋肾养阴疏肝法治疗月经过少的临床研究[D]. 广州：广州中医药大学，2016.

[7] 何俊慧，韦洁，李冬梅，等. 基于网络药理学、分子对接和动物实验探究壮药金缕半枫荷对抑郁症炎症的作用机制[J]. 中国药理学通报，2023，39(7)：1362-1370.

[8] CUI L，LI S，WANG S，et al. Major depressive disorder：hypothesis，mechanism，prevention and treatment[J]. Signal Transduct Target Ther，2024，9(1)：30.

[9] 宋珂旭. 从气血论抑郁症的病因病机及辨证论治[J]. 时珍国医国药，2012，23(10)：2650-2651.

[10] BAI C，WANG J，WANG Y，et al. Exploration of the mechanism of Traditional Chinese Medicine for anxiety and depression in patients with diarrheal irritable bowel syndrome based on network pharmacology and meta-analysis[J]. Front Pharmacol，2024，15：1404738.

[11] JEMBREK M J，ORŠOLIĆ N，KARLOVIĆ D，et al. Flavonols in action：targeting oxidative stress and neuroinflammation in major depressive disorder[J]. Int J Mol Sci，2023，24(8)：6888.

[12] KHAN K，NAJMI A K，AKHTAR M. A natural phenolic compound quercetin showed the usefulness by targeting inflammatory，oxidative stress markers and augment 5-HT levels in one of the animal models of depression in mice[J]. Drug Res(Stuttg)，2019，69(7)：392-400.

[13] CHEN S，TANG Y H，GAO Y，et al. Antidepressant potential of quercetin and its glycoside derivatives：a comprehensive review and update[J]. Front Pharmacol，2022，13：865376.

[14] SILVA DOS SANTOS J，GONCALVES CIRINO J P，DE OLIVEIRA CARVALHO P，et al. The pharmacological action of kaempferol in central nervous system diseases：A review[J]. Front Pharmacol，2021，11：565700.

[15] XIE M，WANG H，GAO T，et al. The protective effect of luteolin on the depression related dry eye disorder through Sirt1/NF-κB/NLRP3 pathway[J]. Aging(Albany NY)，2023，15(1)：261-275.

[16] LIU T，ZHANG X，YANG H，et al. Luteolin promotes neuronogenesis in hippocampus of chronic unpredictable mild stress rats and primary hippocampus of fetal rats[J]. J Tradit Chin Med，2024，44(4)：670-679.

[17] BANSAL Y，SINGH R，SAROJ P，et al. Naringenin protects against oxido-inflammatory aberrations and altered tryptophan metabolism in olfactory bulbectomized-mice model of depression[J]. Toxicol Appl Pharmacol，2018，355：257-268.

[18] ABDELKAWY Y S，ELHAROUN M，SHETA E，et al. Liraglutide and Naringenin relieve depressive symptoms in mice by enhancing Neurogenesis and reducing inflammation[J]. Eur J Pharmacol，2024，971：176525.

[19] GONG G，GUAN Y Y，ZHANG Z L，et al. Isorhamnetin：A review of pharmacological effects[J]. Biomed Pharmacother，2020，128：110301.

[20] YIN Y，LIU X，LIU J，et al. The effect of beta-sitosterol and its derivatives on depression by the modification of 5-HT，DA and GABA-ergic systems in mice[J]. RSC Adv，2018，8(2)：671-680.

[21] NEWILL H，LOSKE R，WAGNER J，et al. Oxidation products of stigmasterol interfere with the action of the female sex hormone 17β-estradiol in cultured human breast and endometrium cell lines[J]. Mol Nutr Food Res，2007，51(7)：888-898.

[22] GHOSH S，KUMAR A，SACHAN N，et al. Evaluation of the antidepressant-like effect of total sterols fraction and stigmasterol isolated from leaves of aegle marmelos and possible mechanism(s) of action involved[J]. Curr Drug Discov Technol，2022，19(2)：26-40.

[23] WANG J B，MANTSCH J R. l-tetrahydropalamatine：A potential new medication for the treatment of cocaine addiction[J]. Future Med Chem，2012，4(2)：177-186.

[24] 张书荣，李奕萱，王艳艳. 延胡索乙素对中枢神经系统的药理作用及机制[J]. 中国药物与临床，2023，23(8)：477-483.

[25] THOMAS A F，KELLY G L，STRASSER A. Of the many cellular responses activated by TP53，which ones are critical for tumour suppression?[J]. Cell Death Differ，2022，29(5)：961-971.

[26] ZHUANG Q，WANG J，LI X，et al. Key Risk Genes Identified From the Postmortem Brain of Patients With Major Depressive Disorder and Their Potential Clinical Applications[J]. Int J Neuropsychopharmacol，2023，26(6)：396-411.

[27] CHEN Y，ZHOU F，LU W，et al. Identification of potential Mitogen-Activated Protein Kinase-related key genes and regulation networks in molecular subtypes of major depressive disorder[J]. Front Psychiatry，2022，13：1004945.

[28] MOISAN M P，FOURY A，DEXPERT S，et al. Transcriptomic signaling pathways involved in a naturalistic model of inflammation-related depression and its remission[J]. Transl Psychiatry，2021，11(1)：203.

[29] 黄艳，陈好，蒋琳，等. 整合网络药理学和分子对接的二氢杨梅素抗抑郁作用机制研究[J]. 医学理论与实践，2024，37(17)：2885-2909.

[30] DRAGO A，CRISAFULLI C，SIDOTI A，et al. The molecular interaction between the glutamatergic，noradrenergic，dopaminergic and serotoninergic systems informs a detailed genetic perspective on depressive phenotypes[J]. Prog Neurobiol，2011，94(4)：418-460.

[31] YANG C，SUN N，REN Y，et al. Association between AKT1 gene polymorphisms and depressive symptoms in the Chinese Han population with major depressive disorder[J]. Neural Regen Res，2012，7(3)：235-239.

[32] GAO L，WANG J，ZHAO Y，et al. Identification of sulforaphane regulatory network in hepatocytes by microarray data analysis based on GEO database[J]. Biosci Rep，2021，41(2)：BSR20194464.

[33] XIANG X，YOU X M，LI L Q. Expression of HSP90AA1/HSPA8 in hepatocellular carcinoma patients with depression[J]. Onco Targets Ther，2018：3013-3023.

[34] YOU X，ZHANG Y，LONG Q，et al. Does single gene expression omnibus data mining analysis apply for only tumors and not mental illness? A preliminary study on bipolar disorder based on bioinformatics methodology[J]. Medicine(Baltimore)，2020，99(35)：e21989.

[35] HWANG W J，LEE T Y，KIM N S，et al. The role of estrogen receptors and their signaling across psychiatric disorders[J]. Int J Mol Sci，2020，22(1)：373.

[36] KUNDAKOVIC M, ROCKS D. Sex hormone fluctuation and increased female risk for depression and anxiety disorders: From clinical evidence to molecular mechanisms[J]. Front Neuroendocrinol, 2022, 66: 101010.

[37] PRODAN-BĂRBULESCU C, ALIN C D, FAUR I F, et al. Identification of Specific Plasma miRNAs as Potential Biomarkers for Major Depressive Disorder[J]. Biomedicines, 2024, 12(10): 2165.

[38] KÖHLER C A, FREITAS T H, MAES M, et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies[J]. Acta Psychiatr Scand, 2017, 135(5): 373-387.

[39] CHENG Y, DESSE S, MARTINEZ A, et al. TNFαdisrupts blood brain barrier integrity to maintain prolonged depressive-like behavior in mice[J]. Brain Behav Immun, 2018, 69: 556-567.

[40] WOHLEB E S, HANKE M L, CORONA A W, et al. β-Adrenergic receptor antagonism prevents anxiety-like behavior and microglial reactivity induced by repeated social defeat[J]. J Neurosci, 2011, 31(17): 6277-6288.

[41] HARSANYI S, KUPCOVA I, DANISOVIC L, et al. Selected biomarkers of depression: what are the effects of cytokines and inflammation?[J]. Int J Mol Sci, 2022, 24(1): 578.

[42] ŁUCKA A, ARABSKA J, FIFE E, et al. Atherogenic indices are increased in elderly patients with unipolar depression-case-control analysis[J]. Metab Syndr Relat Disord, 2017, 15(6): 291-295.

[43] NUNES S O V, DE MELO L G P, DE CASTRO M R P, et al. Atherogenic index of plasma and atherogenic coefficient are increased in major depression and bipolar disorder, especially when comorbid with tobacco use disorder[J]. J Affect Disord, 2015, 172: 55-62.

[44] CHRYSOHOOU C, KOLLIA N, TOUSOULIS D. The link between depression and atherosclerosis through the pathways of inflammation and endothelium dysfunction[J]. Maturitas, 2018, 109: 1-5.

[45] HUANG P, YAN L, LI Z, et al. Potential shared gene signatures and molecular mechanisms between atherosclerosis and depression: evidence from transcriptome data[J]. Comput Biol Med, 2023, 152: 106450.

[46] ARENAS Y M, FELIPO V. Sustained hyperammonemia activates NF-κB in Purkinje neurons through activation of the TrkB-PI3K-AKT pathway by microglia-derived BDNF in a rat model of minimal hepatic encephalopathy[J]. Mol Neurobiol, 2023, 60(6): 3071-3085.

[47] LIU Q, ZHANG J, XIAO C, et al. Akebia saponin D protects hippocampal neurogenesis from microglia-mediated inflammation and ameliorates depressive-like behaviors and cognitive impairment in mice through the PI3K-Akt pathway[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 927419.

[48] GUO N, WANG X, XU M, et al. PI3K/AKT signaling pathway: Molecular mechanisms and therapeutic potential in depression[J]. Pharmacol Res, 2024: 107300.

[49] POLITYŃSKA B, POKORSKA O, WOJTUKIEWICZ A M, et al. Is depression the missing link between inflammatory mediators and cancer?[J]. Pharmacol Ther, 2022, 240: 108293.

[50] ZHENG Q, ZHOU Y, HAN M, et al. A novel ingredients recipe derived from Shugan-Hewei Formula targeting chemical carcinogenesis-ROS signaling pathway treated gastroesophageal reflux disease[J]. J Ethnopharmacol, 2025, 344: 119566.

[51] 程艳梅, 王倩影. 疏肝和胃方治疗非糜烂性胃食管反流病疗效观察及对患者焦虑、抑郁状态的影响[J]. 上海中医药杂志, 2021, 55(4): 63-65.

[52] LI Z, TAO L, ZHANG S S, et al. Modified Xiaochaihu Decoction for gastroesophageal reflux disease: A randomized double-simulation controlled trial[J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(28): 4710-4721.

[责任编辑：钟志敏，蒋维超(英文)]