

黄芩苷抗抑郁作用的研究进展

鲁玉荣¹, 聂智勇^{1*}, 张敏²

1. 武汉市第二精神病医院 (武汉市武东医院) 精神科, 湖北 武汉 430084

2. 武汉中西医结合骨科医院 急诊科, 湖北 武汉 430079

摘要: 抑郁症是常见的精神疾病之一, 发病机制复杂, 目前尚缺乏有效的根治药物。黄芩苷是一种来自黄芩的天然黄酮类成分, 具有多种药理作用, 可通过促进神经发生、增强神经突触可塑性、调节丘脑-垂体-肾上腺 (HPA) 轴、减轻神经炎症反应、抑制神经元细胞凋亡、改善线粒体功能发挥抗抑郁作用。总结了黄芩苷抗抑郁作用的研究进展, 分析其作用机制, 为黄芩苷的临床应用提供循证支持。

关键词: 黄芩苷; 抑郁; 神经发生; 神经突触可塑性; HPA 轴; 神经炎症反应; 神经细胞凋亡; 线粒体功能

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)12-3282-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.12.046

Research progress on antidepressant effect of baicalin

LU Yurong¹, NIE Zhiyong¹, ZHANG Min²

1. Department of Psychiatry, Wuhan Second Mental Hospital (Wuhan Wudong Hospital), Wuhan 430084, China

2. Department of Emergency, Wuhan Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Orthopedic Hospital, Wuhan 430079, China

Abstract: Depression is a common mental disorder with complex pathogenesis, and there is currently a lack of effective cure drugs. Baicalin is a natural flavonoid extracted from *Scutellariae Radix*, which has various pharmacological effects. Baicalin can exert antidepressant effects by promoting neurogenesis, enhancing synaptic plasticity, regulating the HPA axis, reducing neuroinflammatory responses, inhibiting neuronal cell apoptosis, and improving mitochondrial function. This paper summarized the research progress on the antidepressant effect of baicalin, analyzed its mechanism of action, and provided evidence-based support for the clinical application of baicalin.

Key words: baicalin; depression; neurogenesis; synaptic plasticity; HPA axis; neuroinflammatory response; neuronal cell apoptosis; mitochondrial function

抑郁症是常见的精神疾病之一, 临床表现为长期情绪低落、快感缺乏、易怒、无价值感、注意力不集中、食欲不振、认知障碍、疲劳、失眠, 甚至有自杀倾向^[1]。据世界卫生组织统计, 全球约有 3.5 亿的抑郁症患者, 不分男女, 包括各种年龄段, 已成为威胁人类身心健康的社会公共问题^[2]。抑郁症的发病机制复杂, 可能与细胞增殖失调、神经可塑性改变、异常炎症细胞因子分泌、神经元凋亡、海马体积减小等多种因素有关, 应激事件可能导致抑郁发作, 强烈、长期的压力可能会引发心理和生物

学上的抑郁倾向^[3]。目前尚缺乏有效的根治药物, 但中药在防治抑郁的疗效逐渐获得广大学者的关注。黄芩苷是一种来自黄芩的天然黄酮类成分, 具有抗结肠炎、抗肿瘤、抗抑郁、保护心肌细胞、抗氧化应激反应、抗炎、抗动脉粥样硬化、保肝、抗病毒、抗菌等多种药理作用, 广泛用于多种心脑血管疾病、结肠炎、糖尿病、肝炎、感染性病变等疾病的治疗^[4]。黄芩苷可通过促进神经发生、增强神经突触可塑性、调节下丘脑-垂体-肾上腺 (HPA) 轴、减轻神经炎症反应、抑制神经元细胞凋亡、改

收稿日期: 2024-09-19

作者简介: 鲁玉荣 (1979—), 女, 主管护师, 本科, 研究方向为精神心理。E-mail: LYR002529@163.com

*通信作者: 聂智勇 (1974—), 男, 湖北人, 主治医师, 本科, 研究方向为精神心理。E-mail: 425820283@qq.com

善线粒体功能发挥抗抑郁作用。本文总结了黄芩苷抗抑郁作用的研究进展,分析其作用机制,为黄芩苷的临床应用提供循证支持。

1 促进神经发生

1.1 激活蛋白激酶/cAMP 应答元件结合蛋白(ERK/CREB)信号通路

ERK/CREB 信号通路激活可促进大脑突触细胞的生长、发育,减轻大脑可塑性损伤,发挥神经保护作用^[5]。贾志霞等^[6]使用 8、12 mg/kg 黄芩苷治疗慢性不可预知应激诱导的抑郁小鼠,可提高小鼠的糖水偏爱率、穿越平台次数,缩短逃避潜伏期,促进海马组织中 CREB、ERK 的蛋白和基因表达,结果提示黄芩苷可通过促进 ERK/CREB 信号通路激活以发挥抗抑郁作用。

1.2 激活 Wnt/ β -catenin 信号通路

Wnt/ β -catenin 信号通路可通过细胞周期蛋白 D1 (Cyclin D1) 和原癌基因 (c-myc) 的表达促进神经元增殖和调控神经分化,增强神经发生^[7]。Xiao 等^[8]使用黄芩苷治疗慢性不可预知应激建立的抑郁症小鼠,50、100 mg/kg 黄芩苷可减轻小鼠的抑郁样行为,如高架十字迷宫实验、悬尾实验、糖水偏好实验试验,减轻神经元细胞尼氏体断裂和数量减少,提高神经元的存活率,促进海马 DG 细胞的增殖和分化,增加海马神经发生,结果证实黄芩苷可通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路以促进神经发生,发挥抗抑郁活性。

1.3 调节 APPL2/糖皮质激素受体 (APPL2/GR) 信号通路

APPL2/GR 信号通路参与抑郁的发生,APPL2 可调节嗅觉功能,过表达可调节 GR 的表达,损伤海马的神经发生,促进糖皮质激素诱导的蛋白激酶 1 (SGK1) 的表达,以诱导抑郁样行为^[9]。Gao 等^[10]使用 3.35、6.7 mg/kg 黄芩苷治疗慢性皮质酮诱导的抑郁小鼠,结果黄芩苷可有效调节小鼠海马区域 GR 的活性,下调海马组织 SGK1、APPL2 的表达,促进神经元增殖和分化,提示黄芩苷可通过靶向作用于 APPL2/GR 信号通路以促进神经发生,减轻抑郁症状。

1.4 调节蛋白激酶 B/叉头框 G1 (Akt/FOXG1) 信号通路

抑制 Akt 可促进 FOXG1 的过表达,不仅可促进神经发生,刺激神经突触生长,还能抑制神经胶质生成,调节神经发生^[11]。Zhang 等^[12]研究证实,

60 mg/kg 黄芩苷可通过调节 Akt/FOXG1 信号通路促进神经发生,促使神经元转化和分化,促使未成熟神经元存活,抑制 Akt 的表达,提高 FOXG1、纤维细胞生长因子 2 (FGF-2) 的表达,发挥抗抑郁作用。Fang 等^[13]使用 50 mg/kg 黄芩苷治疗抑郁小鼠,可显著减轻炎性疼痛小鼠的热痛觉过敏、机械性异常性疼痛和抑郁症状。以上结果均提示黄芩苷可通过激活 Akt 信号通路以促进神经发生,发挥抗抑郁作用。

1.5 激活磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) /Akt/糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β) / β -catenin 信号通路

PI3K/Akt 的活化可促使 GSK-3 β 磷酸化,促进细胞质中 β -catenin 的稳定和积累,进而促进神经元增殖和分化,促进了海马组织中神经元的存活和成熟^[11]。Zhao 等^[14]使用黄芩苷治疗慢性不可预知应激引起的抑郁小鼠,30、60 mg/kg 黄芩苷可显著减轻小鼠的抑郁样症状,降低血清皮质酮的水平,增强神经发生,提高新生颗粒细胞的存活率,提示黄芩苷通过激活 PI3K/Akt/GSK-3 β / β -catenin 信号通路以促进神经发生,保护海马神经元形态,发挥抗抑郁作用。

2 增强神经突触可塑性

2.1 激活 Rac/LIM-激酶 (LIMK) /丝切蛋白 (cofilin) 信号通路

Rac 活化调节细胞骨架重塑,通过下游效应物 LIMK、cofilin 的表达增强神经突触的可塑性,调节细胞骨架的聚集和剪切,促进神经功能修复^[15]。Lu 等^[16]使用 25、50、100 mg/kg 黄芩苷治疗慢性不可预知应激建立的抑郁小鼠,可以剂量相关性减轻小鼠的抑郁样行为,显著减轻海马超微结构损伤,促进海马组织中突触泡膜素、突触后致密蛋白、脑源性神经营养因子 (BDNF)、酪氨酸激酶受体 B (TrkB)、Rac1、cofilin 蛋白和基因的表达,结果证实黄芩苷通过激活 Rac/LIMK/cofilin 信号通路改善神经突触的可塑性,发挥抗抑郁作用。

2.2 激活 BDNF/ERK/CREB 信号通路

BDNF 是神经营养因子家族的重要成员,能够促进神经发生、神经元存活和分化,维持成熟神经元的功能,通过与下游受体 trkB 结合,激活 ERK/CREB 通路,促进神经元再生和可塑性,改善抑郁症状^[17]。Jia 等^[18]使用 25、50 mg/kg 黄芩苷治疗抑郁小鼠,可显著降低慢性不可预知应激引起的抑郁症状糖水偏好实验、旷场实验、悬尾实验、水迷宫、

新颖性抑制饲养试验,提示黄芩苷通过激活 BDNF/ERK/CREB 信号通路,以增强神经突触的可塑性,发挥抗抑郁作用。

2.3 降低 SGK1 的表达

SGK1 可通过调节 BDNF 的表达刺激 PI3K 信号通路,增强神经元可塑性,加快神经元修复^[19]。Li 等^[20]使用 10、20 mg/kg 黄芩苷可显著降低皮质酮引发的小鼠的抑郁症状,缩短强迫游泳试验的静止时间,提高蔗糖偏好,降低血清皮质酮的水平,促进海马组织中 BDNF、GR、11 β -HSD2 蛋白和基因的表达,可见黄芩苷可通过降低 SGK1 的表达提高神经元可塑性,以逆转皮质酮诱发的抑郁症状。Zhang 等^[21]使用 40、80、160 mg/kg 黄芩苷治疗皮质酮建立的抑郁小鼠,可恢复小鼠的体质量,提高小鼠在旷场测试中非边缘区、中心区的停留时间,缩短潜伏期,降低强迫游泳试验、悬尾试验的不动时间,提高海马区域中 GR 的表达,提高 GR 核/细胞质比的水平,提示黄芩苷通过抑制 SGK1 的表达发挥抗抑郁作用。

2.4 抑制神经营养因子-3 (NT-3) 的表达

NT-3 属于神经营养因子,可促进神经元存活,促进损伤的神经突触修复,参与抑郁症的发生、发展^[22]。沈继朵等^[23]使用黄芩苷治疗皮质酮诱导的抑郁小鼠,10、20 mg/kg 黄芩苷可提高小鼠的糖水偏爱率,缩短被迫游泳不动时间,提示黄芩苷可通过抑制 NT-3 的表达而发挥抗抑郁作用。

3 调节 HPA 轴

HPA 轴过度表达可促使糖皮质激素释放,进一步造成中枢神经系统损伤,诱导神经细胞凋亡,造成抑郁症的发生^[24]。王越等^[25]使用黄芩苷治疗慢性应激抑郁模型大鼠,20、40 mg/kg 黄芩苷可显著减轻大鼠的抑郁样行为和应激行为,有助于促进大鼠 GR、MR、BDNF 的表达,提高血清中促肾上腺皮质激素、皮质醇的水平,结果表明黄芩苷可通过调节 HPA 轴的表达发挥抗抑郁活性。Zhang 等^[26]使用黄芩苷治疗慢性皮质酮诱导的抑郁小鼠,40、80、160 mg/kg 黄芩苷能以浓度相关性降低皮质酮引起的抑郁症状,提高血清皮质酮的水平和下丘脑 GR 的表达,降低 p-Ser203 和 p-Ser211 的表达,并且通过定量蛋白质组学技术发现黄芩苷可上调 114 种下丘脑蛋白的表达,下调 256 种蛋白的表达,因此可见黄芩苷可以通过调节 HPA 轴的活性以发挥抗抑郁作用。

4 减轻神经炎症反应

4.1 抑制高迁移率族蛋白 1/Toll 受体 4/核因子- κ B (HMGB1/TLR4/NF- κ B) 信号通路

HMGB1 通过与 TLR4 相结合,可诱导一系列促炎因子,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 (IL)-6、IL-1 β 的分泌,激活 NF- κ B 信号通路,促进炎症细胞因子、趋化因子和黏附分子的转录,加剧炎症反应,参与抑郁的发生^[27]。Liu 等^[28]使用黄芩苷干预慢性不可预知应激诱导的抑郁小鼠,结果 50 mg/kg 黄芩苷可显著减轻小鼠抑郁样症状,提高蔗糖消耗,降低悬尾实验、强迫游泳实验的不动时间,显著降低海马组织和血清中 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的水平,结果提示黄芩苷通过抑制 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号通路以降低炎症反应,发挥抗抑郁作用。

4.2 调节 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (NMDAR) /亚单位 2B (NR2B) -ERK1/2 信号通路

NMDAR 参与抑郁症的病理、生理进程,通过与 NR2B 结合,激活 ERK1/2 信号通路,加快关键转录调节因子的表达,诱发神经炎症损伤^[29]。Zhong 等^[30]使用黄芩苷治疗慢性不可预知应激诱导的抑郁小鼠,25、50 mg/kg 黄芩苷可明显缓解小鼠的抑郁样行为,降低海马组织和血清中 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的水平,提示黄芩苷可通过调节 NMDAR/NR2B-ERK1/2 信号通路降低神经炎症反应,发挥抗抑郁作用。

4.3 促进 PI3K/Akt/FoxO1 信号通路的活化

TLR4 可在巨噬细胞、小胶质细胞、星形胶质细胞和神经元等多种细胞中表达,可诱导 NF- κ B 激活,诱发神经炎症反应,PI3K/Akt 通路的活化可促进 FoxO1 的表达,以抑制 TLR4 的活化,发挥神经保护和抗神经炎作用^[31]。Guo 等^[32]使用 60 mg/kg 黄芩苷治疗抑郁小鼠,可显著减轻慢性不可预知应激诱导的抑郁样症状,明显降低海马组织中 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的水平,降低 TLR4 的表达,结果提示黄芩苷可通过促进 PI3K/Akt/FoxO1 信号通路的活化以抑制 TLR4 的表达,减轻神经炎症引起的抑郁样行为。

4.4 抑制 GSK3 β /NF- κ B/NOD 样受体家族蛋白 3 (NLPR3) 信号通路激活

GSK3 β 是一种与抑郁相关的激酶,可诱导 NF- κ B 的活化,促进 NLRP3 的生成,继而促进海马 IL-1 β 的分泌,加重神经炎症损伤^[33]。Zeng 等^[34]使用

20、40 mg/kg 黄芩苷治疗抑郁小鼠,可降低慢性不可预知应激引起的抑郁症状,促进海马组织中双皮质素、BDNF 的表达,抑制神经元的减少和细胞凋亡,可见黄芩苷通过抑制 GSK3 β /NF- κ B/NLRP3 信号通路的激活以降低 IL-1 β 的水平,减轻神经炎症引起的抑郁症状。Liu 等^[35]研究发现,20、40 mg/kg 黄芩苷可通过抑制 NLRP3 炎症小体活化显著减轻慢性不可预知应激引起的抑郁症状,提高蔗糖消耗量,缩短强迫游泳实验的静止时间,降低血清 IL-1 β 、IL-6 的水平,提示黄芩苷可通过减轻神经炎症以发挥抗抑郁作用。

4.5 抑制脑组织中环氧合酶-2 (COX2) 的表达

COX-2 在受到各种应激刺激后过度表达,刺激多种促炎因子的表达,参与抑郁症的发生、发展^[36]。Li 等^[37]使用 10、20、40mg/kg 黄芩苷治疗慢性不可预知应激引起的抑郁小鼠,可显著减轻抑郁症状,提高血清皮质酮和海马组织中 PGE₂ 基因和蛋白的表达,可见黄芩苷可通过靶向抑制脑组织中 COX-2 的表达以减轻神经炎症损伤。

4.6 调节沉默信息调节因子 1 (SIRT1) /NF- κ B 信号通路

SIRT1 可通过 p65 去乙酰化抑制 NF- κ B 信号通路激活,进而减轻神经炎症反应,参与抑郁的病理进程^[38]。Yu 等^[39]使用 20、40 mg/kg 黄芩苷治疗嗅球切除诱导的抑郁大鼠,可显著改善大鼠的运动活动时间、蔗糖偏好、强迫游泳时间,降低血清皮质醇和下丘脑、海马中 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的表达,提示黄芩苷可通过调节 SIRT1/NF- κ B 信号通路以减轻神经炎症引起的抑郁。

5 抑制神经元细胞凋亡

5.1 阻止凋亡酶激活因子 1 (Apaf-1) 的表达

Apaf-1 在过度的氧化应激反应中激活,通过与细胞色素 c 的结合,促进半胱天冬酶 (Caspase) -3 的活化,不可逆造成神经元细胞凋亡^[40]。Yu 等^[41]使用黄芩苷治疗嗅球切除术建立的抑郁大鼠,20、40 mg/kg 黄芩苷可降低大鼠强迫游泳实验的不动时间,降低海马组织中丙二醛 (MDA) 的含量,提高超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽 (GSH) 的水平,降低神经元萎缩和神经元凋亡,提示黄芩苷通过阻止 Apaf-1 的表达以抑制 Caspase-3、Caspase-9 的表达,减轻神经元凋亡。

5.2 上调 AMPA 受体的表达

AMPA 受体谷氨酸受体 2 亚基 (GluR2) 的丢失

可导致大量钙离子内流,诱发兴奋毒性,引起神经元细胞凋亡^[42]。1 项黄芩苷治疗慢性不可预知应激诱导的抑郁大鼠的研究中,20、40 mg/kg 黄芩苷可提高大鼠的蔗糖偏好,降低血清皮质醇水平,降低 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax)、Caspase-3 的表达,提高 B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2)、BDNF、GluR2 的表达水平^[43],提示黄芩苷通过上调 AMPA 受体的表达以阻止神经元凋亡。

5.3 调控 SIRT1/聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 1 (PARP1) 信号通路

SIRT1 在抑郁症的发病中具有神经保护和抗凋亡作用,PARP1 表达上调可在抑郁小鼠模型中诱导抑郁样行为,SIRT1 依赖性的去乙酰化可阻断 PARP1 活性,发挥抗抑郁作用^[44]。Ma 等^[45]使用 30、60 mg/kg 黄芩苷治疗慢性不可预知应激诱导的抑郁小鼠,结果表明黄芩苷可通过调控 SIRT1/PARP1 信号通路阻止神经元凋亡,恢复小鼠的体质量,减轻抑郁样行为,提高 Bcl-2/Bax 的比值,降低 Caspase-3 的表达。

6 改善线粒体功能

6.1 激活腺苷酸活化的蛋白激酶 (AMPK) /过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (PGC-1 α) 通路

线粒体自噬是选择性去除受损线粒体并实现线粒体质量控制的关键过程,AMPK 是 PGC-1 α 的上游激酶,能够激活 PGC-1 α ,并促进 PGC-1 α 的表达,以促进线粒体自噬^[46]。1 项黄芩苷治疗慢性不可预知应激诱导的抑郁小鼠的研究中,20 mg/kg 黄芩苷可通过激活 AMPK/PGC-1 α 通路而增强 Nip 样蛋白 (NIX) 介导的线粒体自噬,显著减轻小鼠抑郁样行为,下调轻链 3 (LC3) II/I、蛋白质多聚体 1 和外膜转位酶 20,并上调 NIX、AMPK 和 PGC-1 α 的表达,进而显著改善线粒体功能,恢复线粒体动作电位^[47]。

6.2 提高三磷酸腺苷 (ATP) 的水平

抑郁症与线粒体功能障碍密切相关,抑郁症可造成脑部 ATP 水平降低^[48]。Lu 等^[49]使用 10 mg/kg 黄芩苷治疗慢性不可预知应激诱导的抑郁小鼠,结果黄芩苷可显著减轻小鼠的抑郁样行为,上调 *Hk*、*Pdha-1*、*Idh*、*Pgc-1 α* 、*Sirt1* 基因的水平,还能改善线粒体功能,促进复合物 I、V 的活性,增加线粒体膜电位,表明黄芩苷可通过提高 ATP 的水平发挥抗抑郁作用。

7 结语

黄芩苷可通过促进神经发生、增强神经突触可塑性、调节HPA轴、减轻神经炎症反应、抑制神经元细胞凋亡、改善线粒体功能多途径、多靶点发挥抗抑郁作用。黄芩苷作为黄酮类成分,其较差的脂溶性和溶解性导致生物利用度较低,应加大对其结构进行改造,改善其水溶性,或制备成固体分散体、纳米脂质体、黄芩苷相关靶向制剂,以提高黄芩苷的生物利用度。目前黄芩苷治疗抑郁症的研究仍停留在动物实验阶段,要推动黄芩苷成为临床治疗抑郁症的新药,在动物模型上验证其疗效至关重要,在人体的分子机制还需进一步研究。总之,黄芩苷在抗抑郁研究方面具有广阔的前景,可能是治疗抑郁症的有希望的候选药物,值得进一步的实验和临床试验,使更多的抑郁症患者获益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Dubovsky S L, Ghosh B M, Serotte J C, *et al.* Psychotic depression: Diagnosis, differential diagnosis, and treatment [J]. *Psychother Psychosom*, 2021, 90(3): 160-177.
- [2] Walrave R, Beerten S G, Mamouris P, *et al.* Trends in the epidemiology of depression and comorbidities from 2000 to 2019 in Belgium [J]. *BMC Primary Care*, 2022, 23(1): 163.
- [3] Tartt A N, Mariani M B, Hen R, *et al.* Dysregulation of adult hippocampal neuroplasticity in major depression: Pathogenesis and therapeutic implications [J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(6): 2689-2699.
- [4] 侯晓杰, 张建锋, 侯长周, 等. 黄芩苷药理活性和作用机制研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2024, 47(11): 2688-2696.
- [5] Mohammadi S, Naseri M, Faridi N, *et al.* Saffron carotenoids reversed the UCMS-induced depression and anxiety in rats: Behavioral and biochemical parameters, and hippocampal BDNF/ERK/CREB and NR2B signaling markers [J]. *Phytomedicine*, 2023, 119: 154989.
- [6] 贾志霞, 杨佳丽, 李刚刚, 等. 黄芩苷对抑郁模型小鼠抑郁行为及海马 ERK/CREB 蛋白表达的影响 [J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2021, 30(8): 679-685.
- [7] Dai J, Pan J Y, Liao N, *et al.* Influence of miR-155 on behaviors of depression mice through regulating Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(3): 1398-1407.
- [8] Xiao Z, Cao Z, Yang J, *et al.* Baicalin promotes hippocampal neurogenesis via the Wnt/ β -catenin pathway in a chronic unpredictable mild stress-induced mouse model of depression [J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 190: 114594.
- [9] Gao C, Yan T, Chen X, *et al.* APPL2 negatively regulates olfactory functions by switching fate commitments of neural stem cells in adult olfactory bulb via interaction with Notch1 signaling [J]. *Neurosci Bull*, 2020, 36: 997-1008.
- [10] Gao C, Du Q H, Li W T, *et al.* Baicalin modulates APPL2/glucocorticoid receptor signaling cascade, promotes neurogenesis, and attenuates emotional and olfactory dysfunctions in chronic corticosterone-induced depression [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55: 9334-9348.
- [11] Guo N, Wang X, Xu M, *et al.* PI3K/AKT signaling pathway: Molecular mechanisms and therapeutic potential in depression [J]. *Pharmacol Res*, 2024: 107300.
- [12] Zhang R Y, Ma Z, Liu K L, *et al.* Baicalin exerts antidepressant effects through Akt/FOXG1 pathway promoting neuronal differentiation and survival [J]. *Life Sci*, 2019, 221: 241-248.
- [13] Fang A L, Li Y, Wu X M, *et al.* Baicalin attenuates inflammatory pain associated depressive symptoms via Akt-mediated adult hippocampal neurogenesis [J]. *Metab Brain Dis*, 2020, 35: 1085-1093.
- [14] Zhao F, Tao W W, Shang Z Y, *et al.* Facilitating granule cell survival and maturation in dentate gyrus with baicalin for antidepressant therapeutics [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 556845.
- [15] Gao T T, Wang Y, Liu L, *et al.* LIMK1/2 in the mPFC plays a role in chronic stress-induced depressive-like effects in mice [J]. *Int J Neuropsychoph*, 2020, 23(12): 821-836.
- [16] Lu Y, Sun G Q, Yang F G, *et al.* Baicalin regulates depression behavior in mice exposed to chronic mild stress via the Rac/LIMK/cofilin pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 116: 109054.
- [17] Chen Y, Chen X, Zhang J, *et al.* Network pharmacology and experimental evidence: ERK/CREB/BDNF signaling pathway is involved in the antidepressive roles of Kaiyu Zhishen decoction [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 329: 118098.
- [18] Jia Z X, Yang J L, Cao Z Q, *et al.* Baicalin ameliorates chronic unpredictable mild stress-induced depression through the BDNF/ERK/CREB signaling pathway [J]. *Behav Brain Res*, 2021, 414: 113463.
- [19] Dattilo V, Amato R, Perrotti N, *et al.* The emerging role of SGK1 (serum-and glucocorticoid-regulated kinase 1) in major depressive disorder: hypothesis and mechanisms [J].

- Front Genet*, 2020, 11: 826.
- [20] Li Y C, Wang L L, Pei Y Y, *et al.* Baicalin decreases SGK1 expression in the hippocampus and reverses depressive-like behaviors induced by corticosterone [J]. *Neuroscience*, 2015, 311: 130-137.
- [21] Zhang K, Pan X, Wang F, *et al.* Baicalin promotes hippocampal neurogenesis via SGK1-and FKBP5-mediated glucocorticoid receptor phosphorylation in a neuroendocrine mouse model of anxiety/depression [J]. *Sci Rep-Uk*, 2016, 6(1): 30951.
- [22] de Miranda A S, de Barros J L V M, Teixeira A L. Is neurotrophin-3 (NT-3): A potential therapeutic target for depression and anxiety? [J]. *Expert Opin Ther Tar*, 2020, 24(12): 1225-1238.
- [23] 沈继朵, 胡春月, 魏玉, 等. 黄芩苷对皮质酮诱导抑郁小鼠海马 NT-3 表达水平的影响 [J]. *中国民族民间医药*, 2016, 25(20): 13-15.
- [24] Mikulska J, Juszczak G, Gawrońska-Grzywacz M, *et al.* HPA axis in the pathomechanism of depression and schizophrenia: New therapeutic strategies based on its participation [J]. *Brain Sci*, 2021, 11(10): 1298.
- [25] 王越, 廖生俊, 鲁敏翔, 等. 黄芩苷对慢性应激抑郁模型大鼠海马内神经营养因子及下丘脑-腺垂体-肾上腺轴的影响 [J]. *中南药学*, 2016, 14(3): 274-277.
- [26] Zhang K, He M Y, Wang F, *et al.* Revealing antidepressant mechanisms of baicalin in hypothalamus through systems approaches in corticosterone-induced depressed mice [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 834.
- [27] Xu X, Piao H N, Aosai F, *et al.* Arctigenin protects against depression by inhibiting microglial activation and neuroinflammation via HMGB1/TLR4/NF- κ B and TNF- α /TNFR1/NF- κ B pathways [J]. *Brit J Pharmacol*, 2020, 177(22): 5224-5245.
- [28] Liu L, Dong Y, Shan X, *et al.* Anti-depressive effectiveness of baicalin *in vitro* and *in vivo* [J]. *Molecules*, 2019, 24(2): 326.
- [29] Moore T J, Alami A, Alexander G C, *et al.* Safety and effectiveness of NMDA receptor antagonists for depression: A multidisciplinary review [J]. *Pharmacotherapy*, 2022, 42(7): 567-579.
- [30] Zhong J Y, Li G H, Xu H, *et al.* Baicalin ameliorates chronic mild stress-induced depression-like behaviors in mice and attenuates inflammatory cytokines and oxidative stress [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2019, 52(7): e8434.
- [31] Wu X, Zhang Y, Wang P, *et al.* Clinical and preclinical evaluation of miR-144-5p as a key target for major depressive disorder [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(11): 3598-3611.
- [32] Guo L T, Wang S Q, Su J, *et al.* Baicalin ameliorates neuroinflammation-induced depressive-like behavior through inhibition of toll-like receptor 4 expression via the PI3K/AKT/FoxO1 pathway [J]. *J Neuroinflamm*, 2019, 16(1): 95-101.
- [33] Kouba B R, Gil-Mohapel J, S. Rodrigues A L. NLRP3 inflammasome: from pathophysiology to therapeutic target in major depressive disorder [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 133.
- [34] Zeng M J, Zhou L P, Li Y Q, *et al.* Baicalin exerts neuroprotective effects via inhibiting activation of GSK3 β /NF- κ B/NLRP3 signal pathway in a rat model of depression [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 64: 175-182.
- [35] Liu X Y, Liu C. Baicalin ameliorates chronic unpredictable mild stress-induced depressive behavior: Involving the inhibition of NLRP3 inflammasome activation in rat prefrontal cortex [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 48: 30-34.
- [36] Zhu Q, Han Y, He Y, *et al.* Kaempferol improves breast cancer-related depression through the COX-2/PGE2 pathway [J]. *Front Biosci*, 2023, 28(11): 311.
- [37] Li Y C, Shen J D, Li J, *et al.* Chronic treatment with baicalin prevents the chronic mild stress-induced depressive-like behavior: Involving the inhibition of cyclooxygenase-2 in rat brain [J]. *Prog Neuro-Psychoph*, 2013, 40: 138-143.
- [38] Jiang X, Chen Z, Yu X, *et al.* Lipopolysaccharide-induced depression is associated with estrogen receptor- α /SIRT1/NF- κ B signaling pathway in old female mice [J]. *Neurochem Int*, 2021, 148: 105097.
- [39] Yu H Y, Zhang F F, Guan X D. Baicalin reverse depressive-like behaviors through regulation SIRT1-NF- κ B signaling pathway in olfactory bulbectomized rats [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 33(5): 1480-1489.
- [40] Allen J, Caruncho H J, Kalynchuk L E. Severe life stress, mitochondrial dysfunction, and depressive behavior: A pathophysiological and therapeutic perspective [J]. *Mitochondrion*, 2021, 56: 111-117.
- [41] Yu H Y, Yin Z J, Yang S J, *et al.* Baicalin reverses depressive-like behaviours and regulates apoptotic signalling induced by olfactory bulbectomy [J]. *Phytother Res*, 2016, 30(3): 469-475.
- [42] Lee M T, Peng W H, Kan H W, *et al.* Neurobiology of depression: Chronic stress alters the glutamatergic system in the brain-focusing on AMPA receptor [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(5): 1005.
- [43] Yu H Y, Yin Z J, Yang S J, *et al.* Baicalin reverse AMPA receptor expression and neuron apoptosis in chronic

- unpredictable mild stress rats [J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2014, 451(4): 467-472.
- [44] Rasheed N O A, Shiha N A, Mohamed S S, *et al*. SIRT1/PARP-1/NLRP3 cascade as a potential target for niacin neuroprotective effect in lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 123: 110720.
- [45] Ma Z X, Feng D D, Rui W J, *et al*. Baicalin attenuates chronic unpredictable mild stress-induced hippocampal neuronal apoptosis through regulating SIRT1/PARP1 signaling pathway [J]. *Behav Brain Res*, 2023, 441: 114299.
- [46] Luo J, Tang C, Chen X, *et al*. Impacts of aerobic exercise on depression-like behaviors in chronic unpredictable mild stress mice and related factors in the AMPK/PGC-1 α pathway [J]. *Int J Env Res Pub He*, 2020, 17(6): 2042.
- [47] Jin X H, Zhu L L, Lu S F, *et al*. Baicalin ameliorates CUMS-induced depression-like behaviors through activating AMPK/PGC-1 α pathway and enhancing NIX-mediated mitophagy in mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 938: 175435.
- [48] Lin S, Huang L, Luo Z, *et al*. The ATP level in the medial prefrontal cortex regulates depressive-like behavior via the medial prefrontal cortex-lateral habenula pathway [J]. *Biol Psychiat*, 2022, 92(3): 179-192.
- [49] Lu S F, Li C Y, Jin X H, *et al*. Effects of baicalin on ATP levels in the prefrontal cortex of mice exposed to chronic unpredictable mild stress [J]. *Heliyon*, 2022, 8(12): e12083.

[责任编辑 解学星]