

基于网络药理学探讨柴胡皂苷 a 的抗抑郁作用机制

司玉芳^{1,2}, 刘 品^{1,2}, 王 平^{1,2}, 李午戊^{1*}

1. 咸阳师范学院 化学与化工学院 生命科学系, 陕西 咸阳 712000

2. 咸阳师范学院 黄土高原道地药材陕西省高校工程研究中心, 陕西 咸阳 712000

摘要:目的 通过网络药理学探讨柴胡皂苷 a 在抑郁症治疗中的作用机制。方法 从 PubChem、PharmMapper 和 SwissTarget Prediction 数据库中获得柴胡皂苷 a 的分子结构和潜在靶点。将柴胡皂苷 a 和抑郁症的共同靶点导入 STRING 11.0 数据库, 构建蛋白相互作用 (PPI) 网络。利用 DAVID 6.8 数据库进行基因本体论 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析。结果 本研究共获得柴胡皂苷 a 靶点 408 个, 抑郁相关靶点 3 799 个, 最终得到 200 个共同靶点, 包括白蛋白 (ALB)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 B (Akt1)、热休克蛋白 90 α 家族 A 类成员 1 (HSP90AA1)、转录信号转导和激活因子 3 (STAT3) 和表皮生长因子受体 (EGFR) 等。GO 和 KEGG 富集分析表明, 癌症、脂质和动脉粥样硬化、前列腺癌、癌症蛋白多糖、内分泌耐药、叉头框-O (FoxO) 信号通路、磷酸肌醇-3 激酶 (PI3K) /Akt 信号通路、EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药、Th17 细胞分化、催乳素信号通路等通路在柴胡皂苷 a 抗抑郁中发挥了重要作用。结论 柴胡皂苷 a 可能通过作用于 FoxO、催乳素、PI3K/Akt 信号通路及 ALB、Akt1、HSP90AA1、STAT3 等靶点发挥抗抑郁作用。

关键词: 柴胡皂苷 a; 抑郁症; 网络药理学; 白蛋白; 热休克蛋白 90 α 家族 A 类成员 1; 叉头框-O 信号通路; 磷酸肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B

中图分类号: R285; R286.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)02-0269-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.02.003

Mechanism of anti-depression action of saikosaponin a based on network pharmacology

SI Yufang^{1,2}, LIU Pin^{1,2}, WANG Ping^{1,2}, LI Wuwu¹

1. Department of Life Sciences, College of Chemistry and Chemical Engineering, Xianyang Normal University, Xianyang 712000, China

2. Engineering Research Center for Loess Plateau Traditional Chinese Medicine, Universities of Shaanxi Province, Xianyang Normal University, Xianyang 712000, China

Abstract: Objective To elucidate the mechanism of saikosaponin a in treating depression with network pharmacology. **Methods** Molecular structure and potential targets of saikosaponin a was obtained from PubChem, PharmMapper and SwissTarget Prediction databases. The common targets of saikosaponin a and depression were imported to the STRING 11.0 database, and then a protein interaction network was constructed. GO and KEGG enrichment were analyzed with DAVID 6.8 database. **Results** A total of 408 targets of saikosaponin a were obtained and there were 3 799 depression-related targets. A total of 200 common genes were selected as targets of depression including ALB, Akt1, HSP90AA1, STAT3, and EGFR. GO and KEGG analysis suggested that pathways in cancer, lipid and atherosclerosis, prostate cancer, proteoglycans in cancer, endocrine resistance, FoxO signaling pathway, PI3K/Akt signaling pathway, EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance, Th17 cell differentiation, and prolactin signaling pathway played an important role. **Conclusion** Our results suggested that saikosaponin a may exert its antidepressant effect by acting on FoxO, prolactin, and PI3K/Akt signaling pathways and ALB, Akt1, HSP90AA1, and STAT3 targets.

Key words: saikosaponin a; depression; network pharmacology; ALB; HSP90AA1; FoxO signaling pathway; PI3K/Akt signaling pathway

收稿日期: 2024-10-30

基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划 (2024JC-YBMS-119, 2021JQ-816); 陕西省教育厅重点科学研究计划项目 (高校工程研究中心项目) (24JR162); 陕西基础科学 (化学、生物学) 研究院基础科学研究计划 (22JHQ050)

作者简介: 司玉芳, 女, 助理实验师, 硕士, 研究方向为中药的抗抑郁作用机制研究。E-mail: siyufang1994@163.com

*通信作者: 李午戊, 副教授, 博士, 研究方向为抗抑郁作用机制研究。E-mail: langyuan2012@126.com

抑郁症是全球最普遍、使人衰弱的个人和公共健康问题之一^[1]。抑郁症的主要症状是对日常活动缺乏兴趣、失眠、无法享受生活,甚至有自杀的念头^[2-4]。抑郁症影响着全球 3 500 多万人,预计到 2030 年将成为全球疾病负担的主要原因^[5-7]。此外,传统的抗抑郁药(如选择性血清素再摄取抑制剂或三环类抗抑郁药)疗效不佳且不良反应大^[8]。因此,寻找一种健康有效的抗抑郁药物迫在眉睫。

柴胡是传统中药中广泛使用的一种草药,被用作逍遥散、柴胡舒肝散和四逆散的重要组分,这些都是缓解抑郁症的经典方剂^[9-11]。目前,人们已经探索了柴胡许多有价值的药理作用,如抗抑郁、神经保护活性、抗炎、抗癌、免疫调节等^[12]。柴胡皂苷 a 是从柴胡中分离出来的主要活性成分之一,具有潜在的抗抑郁特性^[13-14]。如柴胡皂苷 a 能明显激活 Tet1/ Notch/DLL3 信号通路,促进海马神经发生,从而发挥抗抑郁作用^[15]。研究表明柴胡皂苷 a 可改善抑郁样行为,抑制海马神经元凋亡^[16]。

本研究通过网络药理学探讨了柴胡皂苷 a 治疗抑郁症的潜在机制。预测了柴胡皂苷 a 的潜在靶点,并构建了蛋白相互作用(PPI)网络。通过基因本体论(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)途径富集分析共同靶点,为柴胡皂苷 a 的抗抑郁作用提供理论依据。

1 方法

1.1 柴胡皂苷 a 靶点的获取

柴胡皂苷 a 的分子结构来源于 PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)。使用 PharmMapper(<https://www.lilab-ecust.cn/pharmmapper/>)和 SwissTargetPrediction 数据库(<https://www.swiss-targetprediction.ch/>)预测柴胡皂苷 a 的潜在靶点。

1.2 柴胡皂苷 a 的抗抑郁作用靶点获取

在 GeneCards(<https://www.genecards.org/>)、DisGeNET(<https://www.disgenet.org/>)和 OMIM(<https://www.omim.org/>)数据库中,以“抑郁症”为关键词检索疾病相关靶标。通过 Veeny 2.1(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>)获得了抑郁症和柴胡皂苷 a 相关靶点的交叉靶点,这些共同靶点就是柴胡皂苷 a 治疗抑郁症的靶点。

1.3 PPI 网络图的构建

为了创建 PPI 网络图,选择物种为“homo sapiens”,并将数据结果导出为“TSV”文件。将该文件输入 Cytoscape_v3.10.1,生成 PPI 网络图。利

用 Centiscape 2.2 插件计算基因的度、接近中心度和中介中心度,根据这 3 个值对关键基因进行筛选和可视化。

1.4 GO 和 KEGG 分析

利用 David 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>)对共同靶标进行了 GO 和 KEGG 富集分析。GO 分析主要包括生物过程(BP)、细胞成分(CC)和分子功能(MF)。

1.5 分子对接验证

通过 PubChem 数据库获取柴胡皂苷 a 的 SDF 格式文件,在 PDB 数据库(<https://www.rcsb.org/>)收集关键靶点蛋白结构,使用 PyMOL 2.1.0 软件对靶点进行清除水分子和小分子配体等优化处理并用 AutoDock Tools 1.5.6 进行加氢与电荷处理并另存为 pdbqt 格式。然后利用 Autodock Vina 2.0 软件进行分子对接,计算结合能及输出结果文件。最终利用 Discovery Studio 2020 Client 软件进行结果可视化处理。

2 结果

2.1 柴胡皂苷 a 靶点的预测

通过 PharmMapper 和 SwissTarget Prediction 数据库预测柴胡皂苷 a 的潜在靶点。在 SwissTarget Prediction 数据库中共筛选出 7 个靶点,在 PharmMapper 数据库中共筛选出 407 个靶点。去除重复数据后,得到 408 个柴胡皂苷 a 的潜在靶点。

2.2 柴胡皂苷 a 的抗抑郁靶点预测

在 GeneCards、OMIM 和 DisGET 数据库中获得与抑郁相关的靶点。在 GeneCards 数据库中,以 Score>1.0 作为筛选标准,获得 3 982 个潜在靶点。在 OMIM 和 DisGET 数据库中,分别筛选了 3、215 个疾病相关靶点。最后去除 3 个数据库的重复数据,共得到 3 999 个靶点。将柴胡皂苷 a 和抑郁症的靶基因相交后,获得 200 个共同靶基因,利用 Veeny 数据库绘制 Venn 图,见图 1。

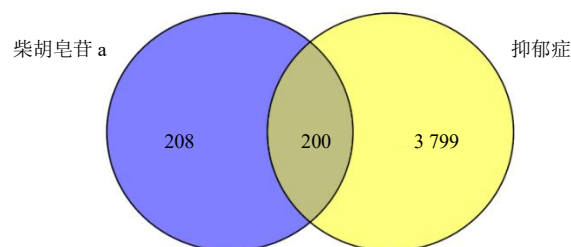


图 1 柴胡皂苷 a 和抑郁症的共同靶点 Venn 图
Fig. 1 Venn diagram of saikosaponin a and depression

2.3 PPI 网络图的构建

使用 Cytoscape_v3.10.1 软件对这 200 个靶点的 PPI 网络进行了分析和可视化。在图 2 中,共观察到 199 个节点和 4 730 条边,平均节点数为 47.5,

局部聚类系数为 0.500。此外,表 1 还列出了 degree 值前 30 位的节点。以 degree 值 ≥ 47.537 69、中介中心度 ≥ 237.326 633 2、接近中心度 ≥ 0.002 350 为阈值,筛选出 41 个关键基因,见表 2。

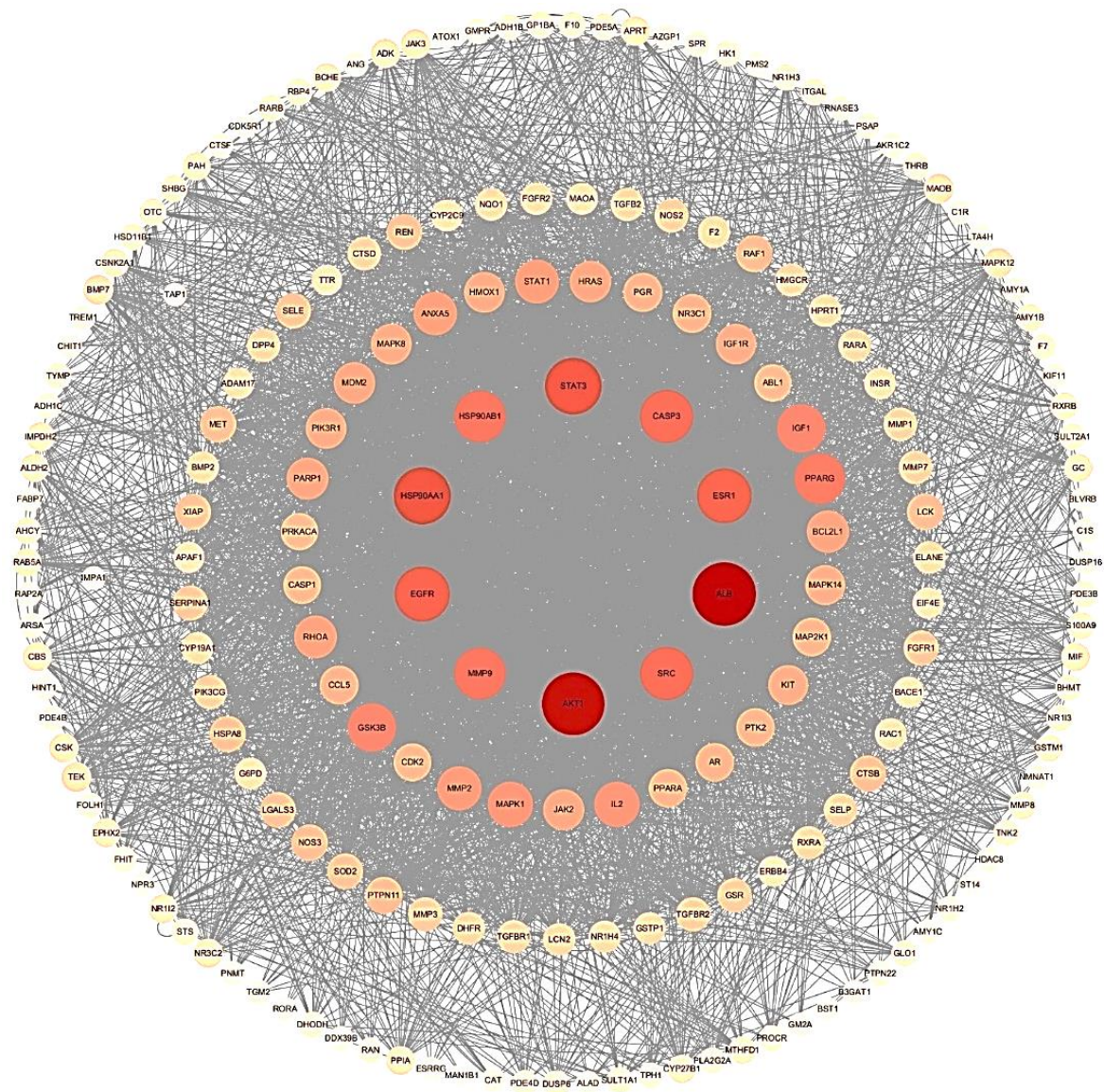


图 2 柴胡皂苷 a 抗抑郁作用靶点的 PPI 网络图

Fig. 2 PPI network of saikosaponin a in treatment of depression

图 3 展示了 41 个关键基因的蛋白网络图,共发现 41 个节点和 1 000 条边,平均节点数为 106。前 5 个基因分别是白蛋白 (*ALB*)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 B (*Akt1*)、热休克蛋白 90 α 家族 A 类成员 1 (*HSP90AA1*)、转录信号转导和激活因子 3 (*STAT3*) 和表皮生长因子受体 (*EGFR*)。

2.4 GO 和 KEGG 富集分析

为了研究柴胡皂苷 a 相关靶点对抑郁症患者的

复杂治疗机制,进行了 GO 和 KEGG 富集分析。根据 *P* 值, BP、CC、MF 的前 10 项如图 4 所示。前 10 个 BP 分别是信号转导、磷酸化、凋亡过程负调控、蛋白激酶 B 信号转导正调控、细胞增殖正调控、脂多糖应答、蛋白磷酸化、肽基酪氨酸磷酸化、细胞迁移正调控、激素介导的信号通路。前 10 个 CC 是细胞质、细胞外泌体、细胞外区、细胞外间隙、富含 ficolin-1 的颗粒腔、受体复合物、分泌颗粒腔、

表 1 Degree 值前 30 位的基因
Table 1 Genes with top 30 degrees

序号	基因	degree 值	序号	基因	degree 值
1	<i>ALB</i>	216	16	<i>MMP2</i>	112
2	<i>Akt1</i>	212	17	<i>STAT1</i>	110
3	<i>HSP90AA1</i>	182	18	<i>ANXA5</i>	108
4	<i>STAT3</i>	180	19	<i>RHOA</i>	104
5	<i>EGFR</i>	172	20	<i>BCL2L1</i>	102
6	<i>ESR1</i>	170	21	<i>PARP1</i>	100
7	<i>SRC</i>	162	22	<i>HRAS</i>	98
8	<i>CASP3</i>	162	23	<i>MDM2</i>	98
9	<i>MMP9</i>	154	24	<i>JAK2</i>	96
10	<i>HSP90AB1</i>	154	25	<i>HMOX1</i>	94
11	<i>PPARG</i>	148	26	<i>PIK3R1</i>	94
12	<i>IGF1</i>	134	27	<i>MAPK8</i>	94
13	<i>GSK3B</i>	134	28	<i>IGF1R</i>	92
14	<i>IL-2</i>	118	29	<i>KIT</i>	90
15	<i>MAPK1</i>	118	30	<i>MAPK14</i>	90

细胞质核周区、膜筏和质膜。前 10 个 MF 包括 RNA 聚合酶 II 转录因子活性、配体激活的序列特异性 DNA 结合、相同蛋白结合、酶结合、蛋白酪氨酸激酶活性、肽酶活性、锌离子结合、蛋白磷酸酶结合、ATP 结合、蛋白激酶活性和序列特异性 DNA 结合。

图 5 和表 3 显示了按 *P* 值排序的前 20 条通路。前 10 个信号通路分别是癌症、脂质和动脉粥样硬化、前列腺癌、癌症中的蛋白多糖、内分泌抵抗、叉头框-O (FoxO) 信号通路、糖尿病并发症中的高级糖基化终产物-晚期糖基化终产物受体 (AGE-RAGE) 信号通路、表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂抵抗、Th17 细胞分化和催乳素信号通路。

2.5 “作用靶点 - 信号通路”网络图构建

将前 20 条信号通路、作用靶点导入 Cytoscape_v3.10.1 软件中进行可视化处理,构建“作用靶点 - 信号通路”网络图。如图 6 所示,该图共有 104 个节点和 462 条边。

2.6 分子对接验证

将柴胡皂苷 a 与前 5 个关键核心靶点 ALB、Akt1、HSP90AA1、STAT3、EGFR 进行分子对接验证,见图 7。根据结合能判断化合物受体与基因配体之间的结合强度,结合能越小,结合程度越好。柴胡皂苷 a 与 ALB、Akt1、HSP90AA1、STAT3、EGFR 表现出强烈的结合活性,结合能分别为-8.8、-7.5、-8.4、-7.7、-9.0 kcal/mol (1 cal=4.2 J),其中结合度最强的为 EGFR。

表 2 41 个关键基因的特征
Table 2 Characteristics of 41 key genes

序号	基因	degree 值	中介中心性	接近中心性
1	<i>ALB</i>	216	4 257.56	0.003 46
2	<i>Akt1</i>	212	2 804.37	0.003 40
3	<i>HSP90AA1</i>	182	2 588.48	0.003 25
4	<i>STAT3</i>	180	1 151.18	0.003 17
5	<i>EGFR</i>	172	1 223.70	0.003 13
6	<i>ESR1</i>	170	1 737.30	0.003 15
7	<i>CASP3</i>	162	672.52	0.003 13
8	<i>SRC</i>	162	1 711.92	0.003 07
9	<i>HSP90AB1</i>	154	1 309.16	0.003 10
10	<i>MMP9</i>	154	1 372.41	0.003 06
11	<i>PPARG</i>	148	1 184.51	0.003 04
12	<i>GSK3B</i>	134	1 200.43	0.002 94
13	<i>IGF1</i>	134	503.45	0.002 94
14	<i>MAPK1</i>	118	537.85	0.002 82
15	<i>IL-2</i>	118	910.36	0.002 86
16	<i>STAT1</i>	110	605.74	0.002 78
17	<i>ANXA5</i>	108	274.29	0.002 80
18	<i>PARP1</i>	100	391.21	0.002 79
19	<i>HRAS</i>	98	257.01	0.002 72
20	<i>HMOX1</i>	94	665.77	0.002 78
21	<i>KIT</i>	90	368.87	0.002 70
22	<i>NR3C1</i>	84	422.71	0.002 72
23	<i>CCL5</i>	84	392.85	0.002 66
24	<i>AR</i>	82	391.57	0.002 70
25	<i>PPARA</i>	82	513.55	0.002 69
26	<i>CDK2</i>	78	285.92	0.002 64
27	<i>CASP1</i>	78	271.29	0.002 67
28	<i>PRKACA</i>	76	378.99	0.002 62
29	<i>NOS3</i>	72	451.81	0.002 67
30	<i>CTSB</i>	70	241.78	0.002 58
31	<i>MET</i>	70	429.38	0.002 56
32	<i>REN</i>	68	276.63	0.002 58
33	<i>SOD2</i>	68	455.45	0.002 67
34	<i>SERPINA1</i>	64	1 100.59	0.002 56
35	<i>GSR</i>	60	602.90	0.002 59
36	<i>NOS2</i>	58	386.87	0.002 59
37	<i>DHFR</i>	52	530.78	0.002 53
38	<i>HPRT1</i>	50	730.30	0.002 57
39	<i>NQO1</i>	50	335.47	0.002 56
40	<i>ELANE</i>	50	244.73	0.002 45
41	<i>GSTP1</i>	48	406.73	0.002 44

3 讨论

抑郁症是一个全球卫生重点问题。根据世界卫生组织的数据,抑郁症占全球非致命疾病负担的 10%。在本研究中,PPI 网络显示柴胡皂苷 a 可能通过调节 ALB、Akt1、HSP90AA1、STAT3 等的表达来发挥抗抑郁作用。KEGG 通路分析揭示了柴胡皂

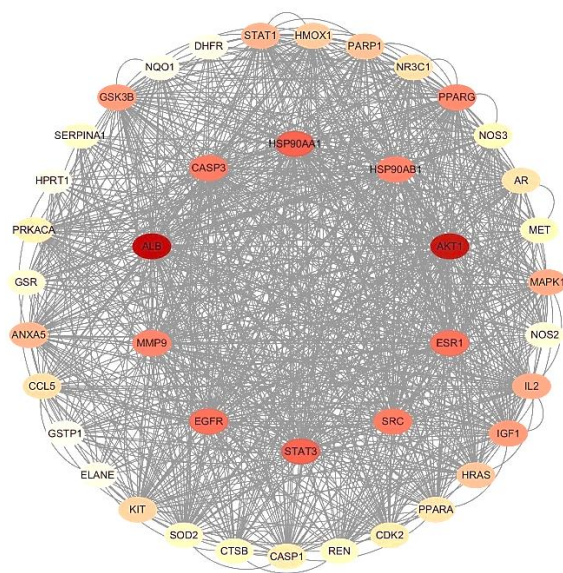


图 3 柴胡皂苷 a 抗抑郁作用核心靶点 PPI 网络图

Fig. 3 PPI network of the core targets of saikosaponin a in treatment of depression

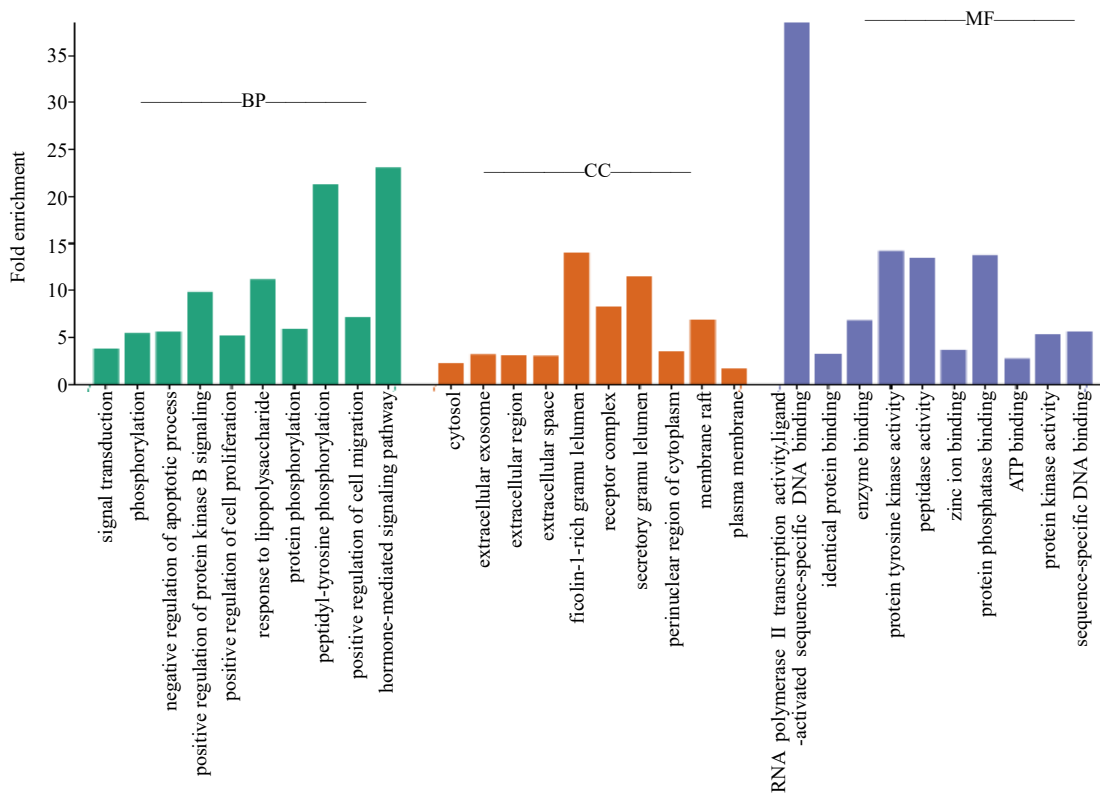


图 4 GO 富集分析

Fig. 4 GO enrichment analysis

参与机体的炎症反应^[22]。STAT3 通过控制血清素转运蛋白的表达和功能调节抑郁样行为^[23]。此外,大量研究表明 STAT3 以不同的方式参与抑郁症的发

展^[24-26]。研究表明,与 EGFR 野生型非小细胞肺癌相比,EGFR 突变型非小细胞肺癌的抑郁和炎症程度更低^[27]。

昔 a 抗抑郁的潜在机制,包括 FoxO、催乳素和磷酸肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路。ALB 是最常见的血浆蛋白,参与多种重要的生理过程。研究表明,血清白蛋白与抑郁症之间存在反比关系,血清白蛋白可作为抑郁症的预警指标^[17]。Akt1 是一种下游酶,与血清素相关疾病的发病机制有关。此外,在抑郁症患者中,它是促进生长因子介导的细胞存活并通过调节其下游效应物糖原合成酶激酶-3 (GSK-3) 来阻止凋亡细胞死亡的关键酶^[18]。此外,抑郁症患者的 Akt 功能下降,自杀抑郁症患者的 Akt1 激酶活性减弱^[19]。HSP90AA1 是一种在真核生物中高度保守的伴侣蛋白。中度/重度抑郁症患者的平均 HSP90AA1 mRNA 和蛋白水平明显高于无抑郁症患者^[20]。

STAT3 属于 STAT 家族,是一种调节基因表达的转录因子^[21]。当 STAT3 被磷酸化时,会引起 STAT3 二聚化,并转运到细胞核,与 DNA 结合,

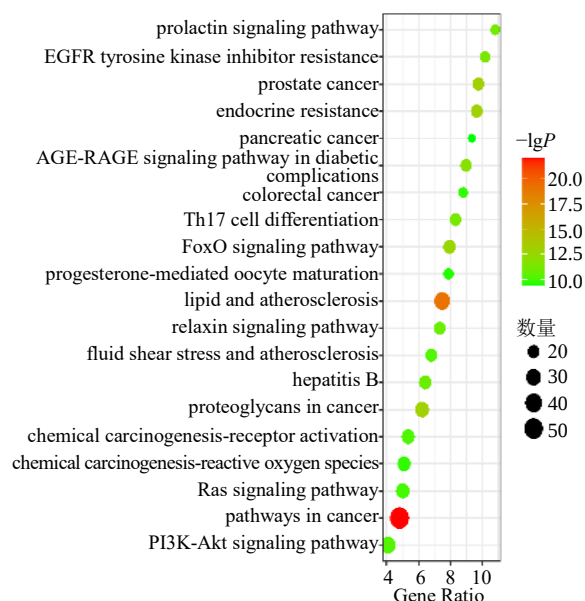


图 5 KEGG 富集分析
Fig. 5 KEGG enrichment analysis

表 3 Top 20 KEGG 通路

Table 3 Top 20 KEGG signaling pathway

序号	通路	P 值	数目	富集值
1	pathways in cancer	8.08×10^{-23}	54	4.81
2	lipid and atherosclerosis	6.93×10^{-20}	34	7.49
3	prostate cancer	8.76×10^{-14}	20	9.76
4	proteoglycans in cancer	9.77×10^{-14}	27	6.23
5	endocrine resistance	1.07×10^{-13}	20	9.66
6	FoxO signaling pathway	2.62×10^{-13}	22	7.95
7	AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications	1.88×10^{-12}	19	8.99
8	EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance	5.07×10^{-12}	17	10.19
9	Th17 cell differentiation	7.37×10^{-12}	19	8.33
10	prolactin signaling pathway	1.01×10^{-11}	16	10.82
11	relaxin signaling pathway	1.81×10^{-11}	20	7.34
12	hepatitis B	1.82×10^{-11}	22	6.43
13	PI3K-Akt signaling pathway	6.17×10^{-11}	31	4.09
14	fluid shear stress and atherosclerosis	6.91×10^{-11}	20	6.81
15	chemical carcinogenesis - receptor activation	7.65×10^{-11}	24	5.36
16	Ras signaling pathway	1.12×10^{-10}	25	5.01
17	chemical carcinogenesis - reactive oxygen species	2.14×10^{-10}	24	5.09
18	colorectal cancer	2.28×10^{-10}	16	8.81
19	progesterone-mediated oocyte maturation	2.93×10^{-10}	17	7.89
20	pancreatic cancer	4.37×10^{-10}	15	9.34

κB 信号通路改善不同应激模型的抑郁样行为^[31-33]。

综上所述，本研究通过网络药理学探讨了柴胡皂苷 a 潜在的抗抑郁机制。研究结果表明，柴胡皂苷 a 可能通过作用于 FoxO、催乳素和 PI3K/Akt 信号通路以及 ALB、Akt1、HSP90AA1 和 STAT3 靶点来发挥其抗抑郁作用。本研究结果反映了柴胡皂苷 a 治疗抑郁症的多靶点、多通路作用特点。

通路富集分析表明，柴胡皂苷 a 可能通过调节 FoxO、催乳素和 PI3K/Akt 信号通路发挥抗抑郁作用。包括脑源性神经营养因子和蛋白激酶 B 在内的 FoxOs 上游介质的变化与抑郁障碍有关，而抗抑郁药物会改变 FoxOs 的磷酸化。此外，FoxOs 还可能受血清素或去甲肾上腺素信号以及下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴的调控，而这两者都与抑郁障碍的发生有关。FoxO 还调控海马的神经形态、突触生成和神经发生，这也是抑郁障碍的发病机制之一^[28]。催乳素对中枢神经系统有广泛的影响，包括神经递质的代谢和应激反应。催乳素的所有这些功能都是由催乳素受体介导的^[29]。研究表明，在产后慢性约束应激诱导下，母鼠表现出焦虑和抑郁水平升高，血清催乳素水平降低，海马催乳素受体表达降低^[30]。PI3K/Akt 通路是神经元中重要的信号通路，广泛表达于大脑的情绪相关区域。有研究表明，槲皮素、黄芩苷和逍遥散醋酸乙酯部位通过调节 PI3K/Akt/NF-

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Monroe S M, Harkness K L. Major depression and its recurrences: Life course matters [J]. *Annu Rev Clin Psychol*, 2022, 18: 329-357.
- [2] LeMoult J, Gotlib I H. Depression: A cognitive perspective [J]. *Clin Psychol Rev*, 2019, 69: 51-66.
- [3] Huang B S, Wu Y Y, Li C, *et al*. Molecular basis and

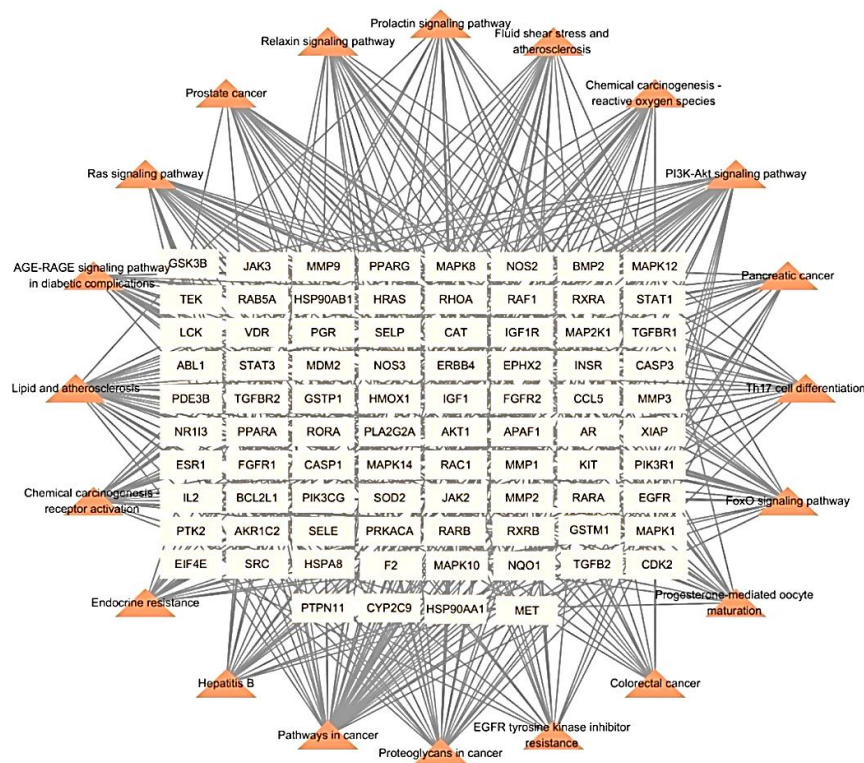


图 6 柴胡皂苷 a 治疗抑郁症的“作用靶点 - 信号通路”网络图

Fig. 6 “Target - signaling pathway” network diagram of saikosaponin a in treatment of depression

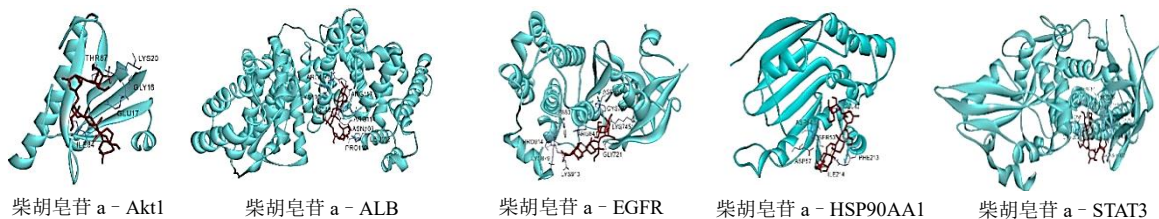


图 7 分子对接结果

Fig. 7 Molecular docking results

mechanism of action of *Albizia julibrissin* in depression treatment and clinical application of its formulae [J]. *Chin Herb Med*, 2023, 15(2): 201-213.

- [4] Wang Q, Zhao Y X, Qin X M, *et al*. Deciphering relationship between depression and microbial molecules based on multi-omics: A case study of Chaigui Granules [J]. *Chin Herb Med*, 2024, 16(4): 612-621.
- [5] Wigner P, Czarny P, Galecki P, *et al*. The molecular aspects of oxidative & nitrosative stress and the tryptophan catabolites pathway (TRYCATs) as potential causes of depression [J]. *Psychiatry Res*, 2018, 262: 566-574.
- [6] Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, *et al*. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys [J]. *Lancet*, 2007, 370(9590): 851-858.
- [7] Zhao W D, Ji C, Zheng J, *et al*. Effects of Xiaoyao San on

exercise capacity and liver mitochondrial metabolomics in rat depression model [J]. *Chin Herb Med*, 2024, 16(1): 132-142.

- [8] Thase M E, Schwartz T L. Choosing medications for treatment-resistant depression based on mechanism of action [J]. *J Clin Psychiatry*, 2015, 76(6): 720-727.
- [9] Zhou X M, Liu C Y, Liu Y Y, *et al*. Xiaoyaosan alleviates hippocampal glutamate-induced toxicity in the CUMS rats via NR2B and PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 586788.
- [10] Sun K H, Jin Y, Mei Z G, *et al*. Antidepressant-like effects of Chaihu Shugan Powder on rats exposed to chronic unpredictable mild stress through inhibition of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis [J]. *Chin J Integr Med*, 2021, 27(5): 353-360.
- [11] Ye L H, Wu J Y, Liu Z Y, *et al*. Si-Ni-San alleviates early

- life stress-induced depression-like behaviors in adolescence via modulating Rac1 activity and associated spine plasticity in the nucleus accumbens [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1274121.
- [12] Yang F D, Dong X X, Yin X B, *et al.* *Radix Bupleuri*: A review of traditional uses, botany, phytochemistry, pharmacology, and toxicology [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 7597596.
- [13] 曹珊珊, 史磊磊, 张雨涵, 等. 滋水清肝饮对慢性束缚应激抑郁小鼠皮层 ERK/CREB/BDNF 通路及肠道菌群的影响 [J]. *中草药*, 2024, 55(2): 489-498.
- [14] 劳梓滢, 蒋智锐, 张靖怡, 等. 小柴胡汤化学成分、药理作用研究进展及质量标志物 (Q-Marker) 预测 [J]. *中草药*, 2023, 54(19): 6520-6530.
- [15] Tong Y, Zhao G, Shuang R N, *et al.* Saikosaponin a activates tet1/dll3/notch1 signalling and promotes hippocampal neurogenesis to improve depression-like behavior in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt 3): 117289.
- [16] Wang A R, Mi L F, Zhang Z L, *et al.* Saikosaponin A improved depression-like behavior and inhibited hippocampal neuronal apoptosis after cerebral ischemia through p-CREB/BDNF pathway [J]. *Behav Brain Res*, 2021, 403: 113138.
- [17] Al-Marwani S, Batieha A, Khader Y, *et al.* Association between albumin and depression: a population-based study [J]. *BMC Psychiatry*, 2023, 23(1): 780.
- [18] Beaulieu J M, Gainetdinov R R, Caron M G. Akt/GSK3 signaling in the action of psychotropic drugs [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2009, 49: 327-347.
- [19] Karege F, Perroud N, Burkhardt S, *et al.* Alterations in phosphatidylinositol 3-kinase activity and PTEN phosphatase in the prefrontal cortex of depressed suicide victims [J]. *Neuropsychobiology*, 2011, 63(4): 224-231.
- [20] Xiang X, You X M, Li L Q. Expression of HSP90AA1/HSPA8 in hepatocellular carcinoma patients with depression [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 3013-3023.
- [21] Tangye S G, Forbes L R, Leiding J, *et al.* Low IgE Is insufficiently sensitive to guide genetic testing of STAT3 gain-of-function mutations [J]. *Clin Chem*, 2017, 63(9): 1539-1540.
- [22] Johnston P A, Sen M, Hua Y, *et al.* High content imaging assays for IL-6-induced STAT3 pathway activation in head and neck cancer cell lines [J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1683: 229-244.
- [23] Kong E, Sucic S, Monje F J, *et al.* STAT3 controls IL-6-dependent regulation of serotonin transporter function and depression-like behavior [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 9009.
- [24] Yan X, Zeng D H, Zhu H, *et al.* MiRNA-532-5p regulates CUMS-induced depression-like behaviors and modulates LPS-induced proinflammatory cytokine signaling by targeting STAT3 [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2020, 16: 2753-2764.
- [25] Zhou Z J, Zhou Y, Huang Z X, *et al.* Notopterol improves cognitive dysfunction and depression-like behavior via inhibiting STAT3/NF- κ B pathway mediated inflammation in glioma-bearing mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 118: 110041.
- [26] Zhao Y T, Deng J, Liu H M, *et al.* Adaptation of prelimbic cortex mediated by IL-6/STAT3/Acp5 pathway contributes to the comorbidity of neuropathic pain and depression in rats [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 144.
- [27] Mcfarland D C, Jutagir D R, Rosenfeld B, *et al.* Depression and inflammation among epidermal growth factor receptor (EGFR) mutant nonsmall cell lung cancer patients [J]. *Psychooncology*, 2019, 28(7): 1461-1469.
- [28] Rana T, Behl T, Sehgal A, *et al.* Elucidating the possible role of FoxO in depression [J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(11): 2761-2775.
- [29] Faron-Górecka A, Kuśmider M, Kolasa M, *et al.* Prolactin and its receptors in the chronic mild stress rat model of depression [J]. *Brain Res*, 2014, 1555: 48-59.
- [30] Li Y X, Zhou L, Xiao L, *et al.* Wheel running during pregnancy alleviates anxiety-and depression-like behaviors during the postpartum period in mice: The roles of NLRP3 neuroinflammation activation, prolactin, and the prolactin receptor in the hippocampus [J]. *Neurochem Res*, 2024, 49(9): 2615-2635.
- [31] Sun Y, Zhang H L, Wu Z J, *et al.* Quercitrin rapidly alleviated depression-like behaviors in lipopolysaccharide-treated mice: The involvement of PI3K/AKT/NF- κ B signaling suppression and CREB/BDNF signaling restoration in the hippocampus [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2021, 12(18): 3387-3396.
- [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 Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 95.
- [33] Zeng J S, Ji Y F, Luan F, *et al.* Xiaoyaosan ethyl acetate fraction alleviates depression-like behaviors in CUMS mice by promoting hippocampal neurogenesis via modulating the IGF-1R β /PI3K/Akt signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 288: 115005.