

基于网络药理学和分子对接探讨细叶远志皂苷抗抑郁的作用机制

司玉芳^{1,2}, 王美婷¹, 窦玲玲^{1,2*}

1. 咸阳师范学院 化学与化工学院, 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** 利用网络药理学和分子对接技术探讨细叶远志皂苷的抗抑郁作用机制。**方法** 通过 Swiss Target Prediction 和 PharmMapper 数据库预测细叶远志皂苷的靶点。在 OMIM、GeneCards、TTD 和 DisGeNET 数据库中获得抑郁症靶点。利用 Veeny 网站得到交集靶点,并在 STRING 数据库和 Cytoscape 软件中获得蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络图;通过 DAVID 数据库对交集靶点进行基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析;使用 Autodock Vina 软件进行分子对接。**结果** 共获得细叶远志皂苷靶点 308 个和抑郁症靶点 5 962 个,取交集后得到 217 个交集靶点。根据度值、介数中心性和接近中心性筛选出 78 个核心靶点,其中前 5 个为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 B(Akt1)、白蛋白(ALB)、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)和原癌基因酪氨酸蛋白激酶(SRC)。GO 和 KEGG 富集分析表明 MAPK 级联正调控、信号转导、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号转导的正调控、ERK1 和 ERK2 级联的正向调控、腺苷酸环化酶激活肾上腺素能受体信号通路、催乳素信号通路、叉头框 O(Fox O)信号通路在细叶远志皂苷的抗抑郁中发挥了关键作用。此外,分子对接结果显示,细叶远志皂苷与 Akt1、ALB、HSP90AA1、SRC、STAT3 表现出较好的结合活性。**结论** Akt1、ALB、HSP90AA1、SRC、STAT3 及相关通路可能与细叶远志皂苷改善抑郁行为存在潜在关联,为其后续在抑郁症的机制研究与靶点开发中提供了候选方向。

关键词: 细叶远志皂苷; 抑郁症; 网络药理学; 分子对接; 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 B; 白蛋白; 热休克蛋白 90 α 家族 A 类成员 1; 转录信号转导和激活因子 3; 原癌基因酪氨酸蛋白激酶

中图分类号: R286.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2026)06-1594-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.06.008

Antidepressant mechanism of tenuifolin based on network pharmacology and molecular docking

SI Yufang^{1,2}, WANG Meiting¹, DOU Lingling^{1,2}

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

2. Engineering Research Center for Loess Plateau Genuine Medicinal Herbs, Universities of Shaanxi Province, Xianyang Normal University, Xianyang 712000, China

Abstract: Objective To explore the antidepressant mechanism of tenuifolin using network pharmacology and molecular docking technology. **Methods** The targets of tenuifolin were predicted using the Swiss Target Prediction and PharmMapper databases. Depression-related targets were obtained from the OMIM, GeneCards, TTD, and DisGeNET databases. The common targets were identified via the Venny website, and the protein-protein interaction (PPI) network was constructed using the STRING database and Cytoscape software. Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses of the common targets were performed using the DAVID database. Molecular docking was conducted with AutoDock Vina software. **Results** A total of 308 targets for tenuifolin and 5 962 depression-related targets were obtained, and 217 common targets were identified after taking the intersection. Based on degree, betweenness centrality, and closeness centrality, 78 core targets were screened out, among which the top five were serine/threonine-protein kinase B (Akt1), albumin (ALB), heat shock protein 90 α family class A member 1 (HSP90AA1),

收稿日期: 2026-01-12

基金项目: 陕西省教育厅重点科学研究计划项目(24JR162); 陕西省大学生创新创业训练计划项目(S202510722099); 咸阳师范学院重点项目(XSYK25019)

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

*通信作者: 窦玲玲(1983—), 博士, 副教授, 研究方向为药用植物的基因组学分析。E-mail: xjyldll@126.com

signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), and proto-oncogene tyrosine-protein kinase (SRC). GO and KEGG enrichment analyses indicated that the positive regulation of MAPK cascade, signal transduction, positive regulation of phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/Akt1) signaling transduction, positive regulation of ERK1 and ERK2 cascade, adenylyl cyclase-activating adrenergic receptor signaling pathway, prolactin signaling pathway, and FoxO signaling pathway play key roles in the antidepressant effect of tenuifolin. In addition, molecular docking results showed that tenuifolin exhibit good binding activity with Akt1, ALB, HSP90AA1, SRC, and STAT3. **Conclusion** Akt1, ALB, HSP90AA1, SRC, STAT3, and related pathways may be potentially associated with the improvement of depressive behavior by tenuifolin, providing candidate directions for subsequent mechanistic research and target development in depression.

Key words: tenuifolin; depression; network pharmacology; molecular docking; Akt1; ALB; HSP90AA1; STAT3; SRC

抑郁症是一种慢性且反复发作的精神疾病，会给患者带来严重的、持久的痛苦，并与因身体疾病和自杀导致的过早死亡有关^[1]。据报道，抑郁症是导致全球精神和身体残疾的主要原因，也是全球疾病负担的重要组成部分^[2]。据估计，2019 年全球抑郁症年龄标准化患病率为 3.1%~3.8%^[3]。抑郁症可以发生在任何年龄，终生患抑郁症的风险为 15%~18%^[4]。然而，目前市面上的抗抑郁药物（选择性血清再吸收抑制剂、三环类抗抑郁药、单胺氧化酶抑制剂等）在一定程度上能够改善抑郁症状，但其靶点单一，长期使用会产生不良反应且存在治疗抵抗^[5-6]。因此，寻找新型健康有效的抗抑郁药迫在眉睫。

远志是我国常用的传统中药材，为远志科植物远志 *Polygala tenuifolia* Willd. 或卵叶远志 *P. sibirica* L. 的干燥根。远志始载于《神农本草经》，列为上品，视为养命要药，其传统药效包括安神益智、祛痰消肿，对应的症状主要有失眠多梦、健忘惊悸、神志恍惚、咳痰不爽等^[7]。研究表明，远志的药效成分远志蔗糖酯 A 及 3,6'-芥子酰基蔗糖酯可通过调节内分泌、影响单胺类神经递质再摄取过程等多种途径发挥抗抑郁作用^[8]。细叶远志皂苷是远志的主要活性成分之一，可作为潜在的抗抑郁药物^[9-10]。研究表明细叶远志皂苷对慢性不可预见性温和应激 (CUMS) 诱导抑郁模型小鼠具有明显抗抑郁功效，它可能通过环磷酸腺苷 (cAMP) /cAMP 依赖性蛋白激酶/核因子- κ B (NF- κ B) 信号通路降低核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体 3 和相关促炎细胞因子 (白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- α) 的水平，从而促进 5-羟色胺 (5-HT) 和脑源性神经营养因子 (BDNF) 的表达，减轻神经元损伤，发挥抗抑郁作用^[9]。王立琴等^[10]研究表明细叶远志皂苷通过调节小鼠脑皮质内 5-HT、吲哚胺 2,3-双加氧酶活性及海马乙酰胆碱酯酶、胆碱乙酰转移酶活性从而改善小鼠的抑郁样行为。细叶远志皂

苷还可通过调节下丘脑-垂体-肾上腺轴明显改善雌性小鼠的食欲情况，使雌性小鼠的幸福指数增加，增加对外界的感兴趣程度，减少绝望时间^[11]。

本研究利用网络药理学和分子对接技术探讨了细叶远志皂苷治疗抑郁症的潜在机制。预测了细叶远志皂苷的潜在靶点，构建蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络并筛选出核心靶点。通过基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 对交集靶点进行富集分析，为细叶远志皂苷抗抑郁作用提供理论依据。

1 方法

1.1 细叶远志皂苷靶点的获取

从 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 下载细叶远志皂苷的分子结构。在 Swiss Target Prediction (<https://swisstargetprediction.ch/>) 和 PharmMapper (<https://lilab-ecust.cn/pharmmapper/>) 数据库预测细叶远志皂苷的靶点。

1.2 抑郁症靶点的获取

在 OMIM (<https://www.omim.org/>)、GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、TTD (<https://ttd.idrblab.cn/>) 和 DisGeNET (<https://disgenet.com/>) 数据库中，以“抑郁症”为关键词检索疾病靶点。在去除重复数据后，在 Veeny 2.1.0 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>) 中得到交集靶点并进行可视化。并利用 Veeny 网站获得细叶远志皂苷与抑郁症的交集靶点。

1.3 网络图的构建

将交集靶点上传至 STRING 数据库 (<https://cn.string-db.org/>) 中，选择物种为“Homo sapiens”，后将结果导出为“TSV”文件。将该文件导入至 Cytoscape 3.10.3 软件中对网络图进行分析和可视化。利用 CytoNCA 插件计算 PPI 网络中各靶点的拓扑参数，包括度值、介数中心性和接近中心性。以上述 3 个拓扑参数均大于其对应平均值作为筛选阈值，同时满足上述条件的靶点定义为核心靶点。

选择前 20 的信号通路在 Cytoscape 3.10.3 中对“靶点 - 通路”网络图进行可视化, 并利用 KEGG Mapper 绘制叉头框 O (Fox O) 信号通路。

1.4 GO 和 KEGG 分析

利用 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>) 对 78 个核心靶点进行 GO 和 KEGG 富集分析, 物种背景设为 Homo sapiens, 基因 ID 类型为 Gene Symbol, 采用 Fisher 精确检验结合 FDR 校正 ($FDR < 0.05$) 筛选显著富集条目, 后通过微信生信平台实现可视化。

1.5 分子对接验证

通过 Pubchem 数据库获取细叶远志皂苷的 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。以关键靶点为受体, 以细叶远志皂苷作为配体, 利用 pyrx 软件内部的 vina-2.0 进行分子对接, 计算结合能及输出结果文件。最终利用 PyMol 软件进行结果可视化处理。使用 Discovery Studio 2020 Client (<https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-download>) 进行可视化分析。

2 结果

2.1 细叶远志皂苷抗抑郁靶点的获取

在 Swiss Target Prediction 和 PharmMapper 数据库得到细叶远志皂苷的潜在靶点分别为 25、289 个, 去重后得到细叶远志皂苷的潜在靶点 308 个。从 OMIM、GeneCards、TTD 和 DisGenet 数据库得到抑郁症潜在靶点分别为 5、5 904、93、215 个, 去重后得到 5 962 个靶点。如图 1 所示, 将细叶远志皂苷和抑郁症的靶点相交, 共获得 217 个交集靶点。

2.2 细叶远志皂苷抗抑郁靶点的 PPI 网络图

利用 Cytoscape 3.10.3 软件对 217 个交集靶点进行分析 and 可视化, 经 STRING 数据库构建 PPI 网络,

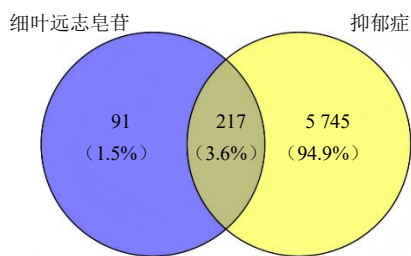


图 1 细叶远志皂苷与抑郁症交集靶点的 Venn 图

Fig. 1 Venn diagram of common targets of tenuifolin and depression

其中 2 个靶点无相互作用信息被剔除, 最终得到包含 215 个节点的 PPI 网络图 (图 2)。此外, PPI 中的不同颜色和大小反映了节点的度值。其中, 节点的圈越大, 颜色越深, 表明度值越大。

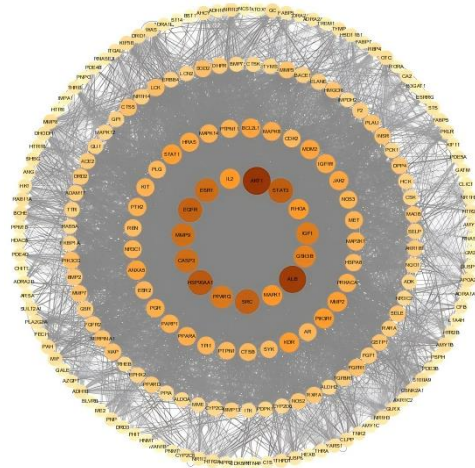


图 2 细叶远志皂苷抗抑郁靶点的 PPI 网络图

Fig. 2 PPI network diagram of the antidepressant targets of tenuifolin

此外, 以度值 ≥ 32 、介数中心性 $\geq 85.306 061 84$ 、接近中心性 $\geq 0.462 203 024$ 为阈值, 筛选出了 78 个核心靶点。图 3 展示了核心靶点的 PPI 网络图, 共有 78 个节点, 2 410 条边。前 5 个靶点分别是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 B (Akt1)、白蛋白 (ALB)、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) 和原癌基因酪氨酸蛋白激酶 (SRC)。

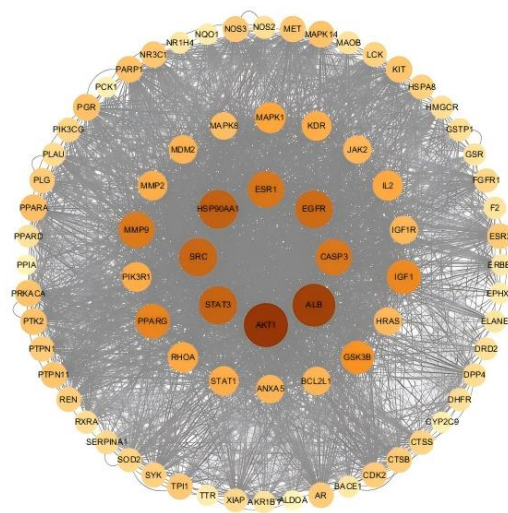


图 3 核心靶点 PPI 网络图

Fig. 3 PPI network diagram of core targets

2.3 GO 和 KEGG 分析

共富集了 357 个 GO 条目 ($P < 0.05$), 其中包括 214 个生物过程 (BP)、45 个细胞组分 (CC) 和 98 个分子功能 (MF)。根据 P 值排序, 本研究筛选出了 BP、CC 和 MF 的前 15 项, 见图 4。前 15 个 BP 分别为 MAPK 级联正调控、信号转导、细胞群增殖的正向调控、外界刺激的反应、胰岛素样生长因子受体信号通路、细胞迁移正调控、胰岛素受体信号通路、表皮生长因子受体信号通路、ephrin 受体信号通路、细胞内信号受体通路、凋亡过程负向调控、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号转导的正调控、酪氨酸磷酸化、ERK1 和 ERK2 级联正调控、肾上腺素能受体信号通路。

调控和腺苷酸环化酶激活肾上腺素能受体信号通路。前 15 个 CC 分别为细胞质、细胞质外泌体、细胞外隙、胞外区、富 ficolin-1 颗粒腔、质膜、膜筏、受体复合物、线粒体、分泌颗粒腔、胞内膜结合细胞器、谷氨酸能突触、G 蛋白偶联血清素受体复合物、RNA 聚合酶 II 转录调控复合物。前 15 个 MF 分别为核受体活性、组蛋白 H3Y41 激酶活性、组蛋白 H2AXY142 激酶活性、蛋白酪氨酸激酶活性、蛋白酪氨酸激酶活性、丝氨酸型内肽酶活性、酶结合位点、丝氨酸型内肽酶活性、雌激素反应元件结合、类固醇结合蛋白、转录辅激活子结合、核类固醇受体活性、蛋白激酶活性、非跨膜蛋白酪氨酸激酶活性、蛋白磷酸酶结合。

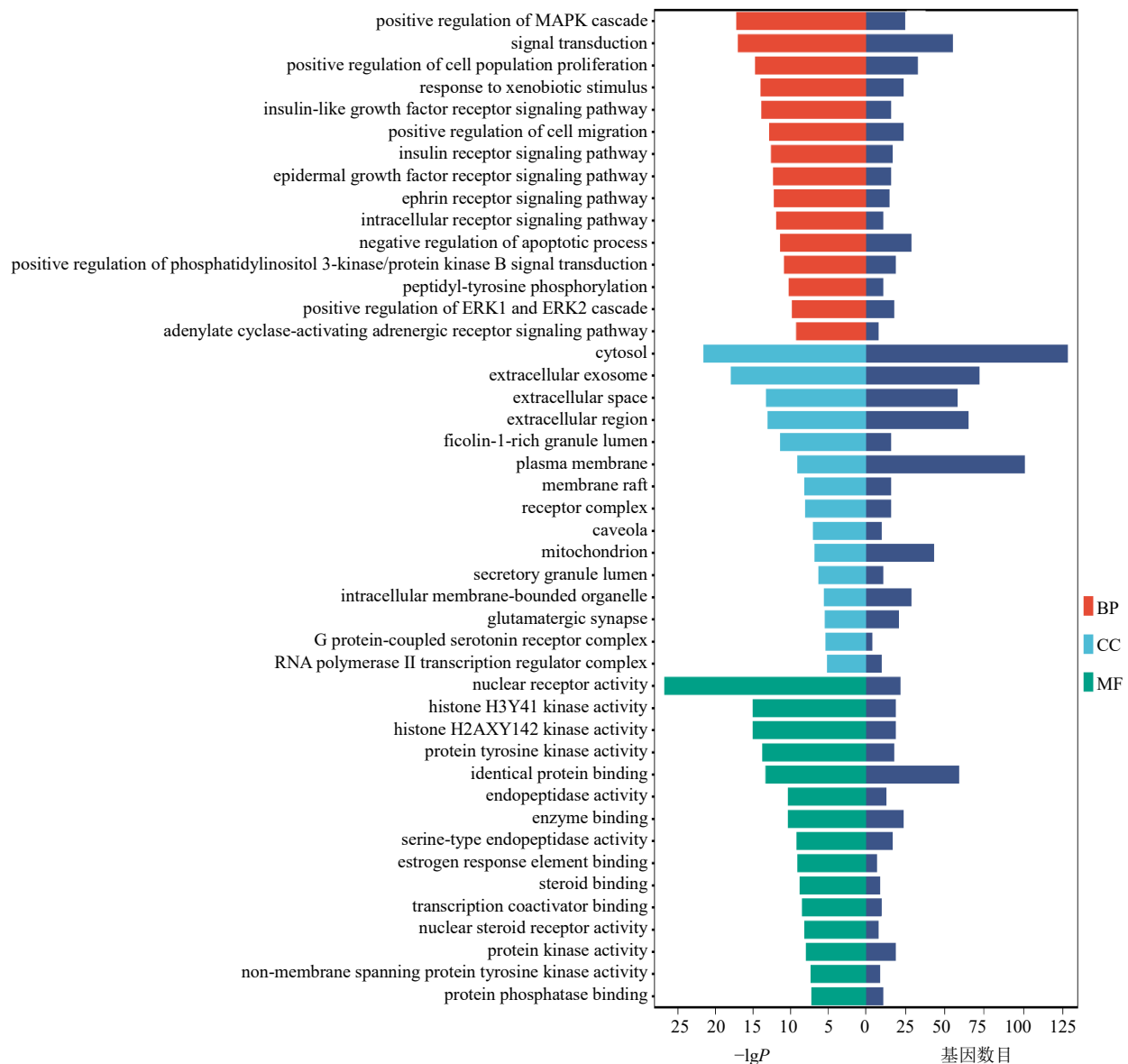


图 4 GO 富集分析

Fig. 4 Analysis of GO enrichment

2.5 分子对接验证

如图 8 所示, 细叶远志皂苷与核心靶点 Akt1、ALB、HSP90AA1、SRC、STAT3 均表现出较好的

结合活性, 结合能分别为-8.5、-9.0、-7.0、-6.7、-7.7 kcal/mol (1 cal=4.2 J), 其中结合性最强的靶点为 ALB。

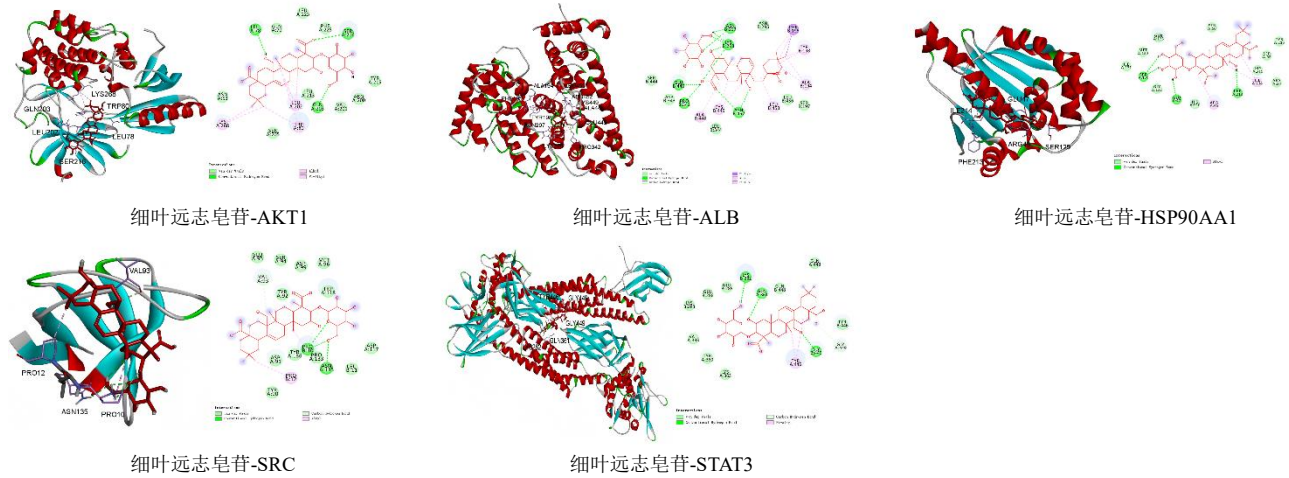


图 8 细叶远志皂苷与核心靶点的分子对接结果

Fig. 8 Molecular docking results of tenuifolin with core targets

3 讨论

本研究通过网络药理学预测了细叶远志皂苷抗抑郁作用的靶点。PPI 网络显示细叶远志皂苷通过调节 Akt1、ALB、HSP90AA1、SRC 和 STAT3 等靶点的表达发挥抗抑郁作用。KEGG 富集分析显示细叶远志皂苷通过催乳素信号通路、Fox O 信号通路、PI3K/Akt 信号通路、松弛素信号通路等发挥作用。

利用 Cytoscape 软件筛选出了 78 个核心靶点, 其中前 5 个分别是 Akt1、ALB、HSP90AA1、SRC 和 STAT3。Akt1 是 Akt 的 3 种异构体之一, 是 PI3K/Akt 信号通路的关键成分, 它能够使细胞凋亡机制的成分磷酸化并使其失活, 从而抑制细胞凋亡。研究表明, Akt1 通过促进突触可塑性和神经传递的形成, 在神经保护中起着重要作用^[12]。黄芩苷逆转了 CUMS 刺激所导致的 Akt1 对细胞凋亡抑制功能的下降, 这表明黄芩苷可通过 Akt1 减少神经元凋亡^[13]。Ji 等^[14]研究表明在嗅球切除的小鼠海马和皮层中, Akt1 蛋白表达水平明显下降, 而在逍遥丸治疗后抑郁行为得到改善, Akt1 表达上调。ALB 被认为是氧化应激的关键生物标志物, 与抑郁风险有关。Wan 等^[15]研究结果表明血清 ALB 表达水平下降参与了丙烯酰胺暴露导致抑郁症状风险增加的机制。临床研究表明血清 ALB 水平下降与精神分裂症患者抑郁症状的严重程度有关^[16]。HSP90 是 FK-506 结合蛋白 5 的分子伴侣, 二者协同调节糖皮质激素

受体的活性, 且都是包括焦虑症、抑郁症和创伤后应激障碍在内的多种情感障碍的影响因素^[17]。HSP90AA1 是 HSP90 家族成员之一。在肝癌组织中, 发现中重度抑郁患者 HSP90AA1 的 mRNA 和蛋白表达水平明显高于轻度抑郁患者和无抑郁症状患者^[18]。研究表明, HSP90AA1 过度表达会抑制海马体中 PI3K-Akt 通路并激活 IL-17 通路, 从而导致抑郁大鼠神经发生功能障碍和神经元丢失^[19]。SRC 是一种非受体型细胞质酪氨酸激酶, 在中枢神经系统中广泛表达。通过上调 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体 (NMDAR) 的功能, SRC 控制了 NMDAR 依赖性突触增强和可塑性的产生。因此, 它可能对于生理可塑性 (包括学习和记忆) 以及病理可塑性 (如疼痛和癫痫) 的基础过程至关重要^[20]。STAT 家族成员 STAT3 是神经炎症和自噬的重要调节因子^[21-22]。研究表明, 抑郁大鼠海马和前额叶皮层 STAT3 mRNA 表达增加, 蛋白磷酸化增加, 炎症反应增加; 在 *N*-乙酰半胱氨酸治疗后, 抑郁行为得到改善并伴随着 STAT3 表达的变化^[23]。Xu 等^[24]发现前额叶皮质中由高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)/STAT3/p65 轴介导的微胶质细胞活化和自噬现象与抑郁症相关。

KEGG 富集分析结果显示细叶远志皂苷通过催乳素信号通路、Fox O 信号通路、PI3K/Akt 信号通路、松弛素信号通路等发挥作用。催乳素是一种神经肽, 通过催乳素受体 (PRLR) 介导来调节成人神

经发生和神经内分泌功能。研究表明,产后催乳素治疗会导致海马和嗅球神经发生减少并导致抑郁样行为^[25]。PRLR 基因沉默通过抑制酪氨酸蛋白激酶 2 (JAK2)-STAT5 信号通路和提高 BDNF 表达,从而抑制海马神经元凋亡并缓解慢性不可预知应激诱导的抑郁,为抑郁症的治疗提供了新的思路^[26]。此外,海马体 PRLR-JAK2/STAT5-糖皮质激素受体通路会导致青春期后代对产前应激诱导的抑郁表现出性别特异性易感性,为治疗干预提供了一个机制性靶点^[27]。Fox O 可与下游靶基因的调控序列相结合,在调控与细胞生长、细胞增殖、细胞分化、细胞代谢、细胞凋亡及耐药性相关的基因表达过程中发挥着至关重要的作用^[28]。FoxO 广泛分布于与调节情绪和应激反应有关的大脑区域,如海马、杏仁核和伏隔核等^[29-30]。慢性应激通过影响单胺类神经递质、BDNF 以及下丘脑-垂体-肾上腺轴引发 Fox O 蛋白激活,进而抑制神经发生或突触发生并加剧细胞萎缩,从而导致抑郁行为的发生^[31]。选择性敲低雌性小鼠内侧前额叶皮质中的 BDNF,会降低其 Fox O1 的表达水平,表明 BDNF-FoxO1 轴可调控产后雌性小鼠的抑郁样行为及应激易感性^[32]。PI3K/Akt 信号通路是经典的细胞周期调控通路之一,对促进神经元存活和神经发生至关重要^[33]。Zang 等^[34]研究表明艾氯胺酮联合电厥厥治疗法通过激活 PI3K/Akt-谷氨酸转运体 1 通路改善抑郁症状。小檗碱在体外和体内均能发挥抗抑郁作用,这可能与 PI3K/Akt-环磷腺苷反应元件结合蛋白-BDNF 信号通路有关^[35]。松弛素是一种肽类激素,属于松弛素肽家族成员。它通过 G 蛋白偶联受体发挥作用,这类受体被称为松弛素家族肽受体 1~4^[36]。松弛素家族肽受体 1 会依据细胞类型的不同,激活不同的信号转导通路,其中大部分通路 PI3K/Akt 信号级联有关^[37-39]。重组人松弛素-2 可在肥大细胞中通过 PI3K-Akt-肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 3-NF- κ B 通路减轻脑出血诱导的炎症反应^[40]。分子对接结果表明,细叶远志皂苷与 Akt1、ALB、HSP90AA1、SRC、STAT3 表现出较好的结合活性,形成稳定的对接模式。由此推测细叶远志皂苷通过多靶点作用改善抑郁症。

综上所述,Akt1、ALB、HSP90AA1、SRC、STAT3 及相关通路可能与细叶远志皂苷改善抑郁行为存在潜在关联,为其后续在抑郁症的机制研究与靶点开发中提供了候选方向,具体调控作用有待进一步实验验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Chan J K N, Solmi M, Lo H K Y, *et al.* All-cause and cause-specific mortality in people with depression: A large-scale systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors, including antidepressant treatment [J]. *World Psychiatry*, 2025, 24(3): 404-421.
- [2] Krause K R, Chung S, Adewuya A O, *et al.* International consensus on a standard set of outcome measures for child and youth anxiety, depression, obsessive-compulsive disorder, and post-traumatic stress disorder [J]. *Lancet Psychiatry*, 2021, 8(1): 76-86.
- [3] GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990 — 2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet Psychiatry*, 2022, 9(2): 137-150.
- [4] Malhi G S, Mann J J. Depression [J]. *Lancet*, 2018, 392(10161): 2299-2312.
- [5] 陈伟康, 令狐婷, 任燕. 中药治疗抑郁症作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(11): 4090-4102.
- [6] Behlke L M, Lenze E J, Carney R M. The cardiovascular effects of newer antidepressants in older adults and those with or at high risk for cardiovascular diseases [J]. *CNS Drugs*, 2020, 34(11): 1133-1147.
- [7] 高冕晟, 叶梦雨, 刘英波, 等. 远志的药理作用研究进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(20): 7623-7632.
- [8] 宋振光, 周小青, 颜冬梅, 等. 中药抗抑郁有效成分及其作用机制研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(5): 1184-1189.
- [9] 翟自晗. 细叶远志皂苷对抑郁小鼠的治疗功效及机制研究 [D]. 新乡: 河南师范大学, 2024.
- [10] 王立琴, 朱树贞, 李德梅. 细叶远志皂苷对抑郁小鼠精神行为影响 [J]. *中国公共卫生*, 2020, 36(4): 570-573.
- [11] 林斌. 制远志中细叶远志皂苷的提取分离及其对雌性小鼠抑郁症的作用研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2015.
- [12] 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.
- [13] Yi Y H, Liu G Y, Li Y, *et al.* Baicalin ameliorates depression-like behaviors via inhibiting neuroinflammation and apoptosis in mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(19): 10259.
- [14] Ji Y F, Luo J, Zeng J S, *et al.* Xiaoyao pills ameliorate depression-like behaviors and oxidative stress induced by olfactory bulbectomy in rats via the activation of the PI3K/AKT1-NFE2L2/BDNF signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 643456.
- [15] Wan S H, Yu L L, Yang Y R, *et al.* Exposure to acrylamide and increased risk of depression mediated by inflammation, oxidative stress, and alkaline phosphatase: Evidence from a nationally representative population-based study [J]. *J*

- Affect Disord*, 2024, 367: 434-441.
- [16] Chen S, Xia H S, Zhu F, *et al.* Association between decreased serum albumin levels and depressive symptoms in patients with schizophrenia in a Chinese Han population: A pilot study [J]. *Psychiatry Res*, 2018, 270: 438-442.
- [17] Criado-Marrero M, Rein T, Binder E B, *et al.* Hsp90 and FKBP51: Complex regulators of psychiatric diseases [J]. *Phil Trans R Soc B*, 2018, 373(1738): 20160532.
- [18] 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.
- [19] Zeng N X, Li H Z, Wang H Z, *et al.* Exploration of the mechanism by which icariin modulates hippocampal neurogenesis in a rat model of depression [J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(3): 632-642.
- [20] Kalia L V, Gingrich J R, Salter M W. Src in synaptic transmission and plasticity [J]. *Oncogene*, 2004, 23(48): 8007-8016.
- [21] Hu Y, Zhang X, Zhang J, *et al.* Activated STAT3 signaling pathway by ligature-induced periodontitis could contribute to neuroinflammation and cognitive impairment in rats [J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 80.
- [22] Xia Y G, Ling X Z, Hu G W, *et al.* Small extracellular vesicles secreted by human iPSC-derived MSC enhance angiogenesis through inhibiting STAT3-dependent autophagy in ischemic stroke [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 313.
- [23] Al-Samhari M M, Al-Rasheed N M, Al-Rejaie S, *et al.* Possible involvement of the JAK/STAT signaling pathway in N-acetylcysteine-mediated antidepressant-like effects [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2016, 241(5): 509-518.
- [24] Xu K, Wang M Y, Wang H Y, *et al.* HMGB1/STAT3/p65 axis drives microglial activation and autophagy exert a crucial role in chronic Stress-Induced major depressive disorder [J]. *J Adv Res*, 2024, 59: 79-96.
- [25] Lajud N, Gonzalez-Zapien R, Roque A, *et al.* Prolactin administration during early postnatal life decreases hippocampal and olfactory bulb neurogenesis and results in depressive-like behavior in adulthood [J]. *Horm Behav*, 2013, 64(5): 781-789.
- [26] Tian R H, Bai Y, Li J Y, *et al.* Reducing PRLR expression and JAK2 activity results in an increase in BDNF expression and inhibits the apoptosis of CA3 hippocampal neurons in a chronic mild stress model of depression [J]. *Brain Res*, 2019, 1725: 146472.
- [27] Yao D, Li J, Lu Y, *et al.* Hippocampal prolactin receptor long-form signaling contributes to prenatal stress-induced depression-like behavior [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2026, 183: 107683.
- [28] Lam E W, Brosens J J, Gomes A R, *et al.* Forkhead box proteins: Tuning Forks for transcriptional harmony [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(7): 482-495.
- [29] Sun Z, da Fontoura C S G, Moreno M, *et al.* FoxO6 regulates Hippo signaling and growth of the craniofacial complex [J]. *PLoS Genet*, 2018, 14(10): e1007675.
- [30] Hoekman M F M, Jacobs F M J, Smidt M P, *et al.* Spatial and temporal expression of FoxO transcription factors in the developing and adult murine brain [J]. *Gene Expr Patterns*, 2006, 6(2): 134-140.
- [31] Rana T, Behl T, Sehgal A, *et al.* Elucidating the possible role of FoxO in depression [J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(11): 2761-2775.
- [32] Liu J, Meng F T, Dai J J, *et al.* The BDNF-FoxO1 Axis in the medial prefrontal cortex modulates depressive-like behaviors induced by chronic unpredictable stress in postpartum female mice [J]. *Mol Brain*, 2020, 13(1): 91.
- [33] Guo N N, Wang X, Xu M R, *et al.* PI3K/AKT signaling pathway: Molecular mechanisms and therapeutic potential in depression [J]. *Pharmacol Res*, 2024, 206: 107300.
- [34] Zang X Y, Zhang J T, Hu J P, *et al.* Electroconvulsive therapy combined with esketamine improved depression through PI3K/AKT/GLT-1 pathway [J]. *J Affect Disord*, 2025, 368: 282-294.
- [35] Tang Y H, Su H, Nie K X, *et al.* Berberine exerts antidepressant effects *in vivo* and *in vitro* through the PI3K/AKT/CREB/BDNF signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 170: 116012.
- [36] Bathgate R A, Ivell R, Sanborn B M, *et al.* International union of pharmacology LV II: Recommendations for the nomenclature of receptors for relaxin family peptides [J]. *Pharmacol Rev*, 2006, 58(1): 7-31.
- [37] Sarwar M, Du X J, Dschietzig T B, *et al.* The actions of relaxin on the human cardiovascular system [J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(10): 933-949.
- [38] Ogunleye O, Campo B, Herrera D, *et al.* Relaxin confers cytotrophoblast protection from hypoxia-reoxygenation injury through the phosphatidylinositol 3-kinase-Akt/protein kinase B cell survival pathway [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2017, 312(4): R559-R568.
- [39] Sun H J, Chen D, Han Y, *et al.* Relaxin in paraventricular nucleus contributes to sympathetic overdrive and hypertension via PI3K-Akt pathway [J]. *Neuropharmacology*, 2016, 103: 247-256.
- [40] Li P, Zhao G, Chen F F, *et al.* Rh-relaxin-2 attenuates degranulation of mast cells by inhibiting NF- κ B through PI3K-AKT/TNFAIP3 pathway in an experimental germinal matrix hemorrhage rat model [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 250.