

# 基于 GEO 数据库及网络药理学探讨六郁汤 辅助治疗重度抑郁症的作用机制

谢淑君,袁海静,范婷婷,杨宏光

(广州中医药大学第三附属医院血液肿瘤科,广东 广州 510378)

**摘要:**目的 基于 GEO 芯片和网络药理学及分子对接技术探讨六郁汤辅助治疗重度抑郁症(MDD)的潜在机制。方法 通过 TCMSp 数据库筛选六郁汤有效成分及靶点,借助 Uniprot 数据库对这些靶点进行规范化。从基因表达综合数据库(GEO)获取 MDD 患者差异表达基因。通过软件获取六郁汤与 MDD 的交集靶点基因,进一步筛选核心靶基因,并对核心靶点进行 GO 和 KEGG 富集分析。利用 AutoDock Vina 软件进行分子对接,PyMOL 软件可视化。结果 六郁汤与 MDD 交集靶点基因共 117 个,其中 AKT1、IL1B、TP53、CASP3、MMP9 为筛选出的 5 个核心基因。六郁汤主要通过靶向脂质与动脉粥样硬化、神经活性配体-受体相互作用、AGE-RAGE 信号通路、PI3K-Akt 信号通路等发挥调控作用。六郁汤的核心活性成分槲皮素、木犀草素,与对应的核心靶点 AKT1、IL1B、TP53、CASP3、MMP9 之间均有较强的结合活性。结论 六郁汤治疗 MDD 具有多成分、多靶点、多通路等多因协同的作用特点。

**关键词:**六郁汤;GEO 芯片;网络药理学;分子对接;重度抑郁症

中图分类号:R749.4

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.20.003

文章编号:1006-1959(2023)20-0016-08

## Analysis of the Mechanism of Liuyu Decoction in the Adjuvant Treatment of Major Depressive Disorder Based on GEO Database and Network Pharmacology

XIE Shu-jun,YUAN Hai-jing,FAN Ting-ting,YANG Hong-guang

(Department of Hematology Oncology,the Third Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine,  
Guangzhou 510378,Guangdong,China)

**Abstract: Objective** To explore the potential mechanism of Liuyu decoction in the adjuvant treatment of major depressive disorder (MDD) by using GEO chip and network pharmacology and molecular docking technology. **Methods** The active ingredients and targets of Liuyu decoction were screened by TCMSp database, and the targets were standardized by Uniprot database. Differentially expressed genes in MDD patients were obtained from GEO. Through the online software, the intersection target genes of Liuyu decoction for MDD were obtained, and the core targets were analyzed by GO and KEGG enrichment analysis. Molecular docking was performed with AutoDock Vina software and visualized with PyMOL software. **Results** There are 117 target genes at the intersection of Liuyu decoction and MDD, of which AKT1, IL1B, TP53, CASP3 and MMP9 were the 5 core genes screened. Liuyu decoction mainly played a regulatory role by targeting lipid and atherosclerosis, neuroactive ligand-receptor interaction, AGE-RAGE signaling pathway, PI3K-Akt signaling pathway, etc. There was a strong binding activity between quercetin and luteolin, the core active ingredients of Liuyu decoction, and the corresponding core targets AKT1, IL1B, TP53, CASP3 and MMP9. **Conclusion** The treatment of MDD by Liuyu decoction has the characteristics of multi-component, multi-target, multi-pathway and other multi-cause synergistic effects.

**Key words:** Liuyu decoction; GEO database; Network pharmacology; Molecular docking; Major depressive disorder

重度抑郁症(major depressive disorder, MDD)是一种复杂的、多因素的、高度异质性的精神疾病。据统计,我国成人抑郁障碍终生患病率高达 6.8%<sup>[1]</sup>,其中重度抑郁症在青少年中的发病率高达 4.8%<sup>[2]</sup>,MDD 因高患病率和致残率,给社会和家庭带来沉重负担。目前抗抑郁药仍是重度抑郁症的一线治疗手段,但起效较慢且效果有限<sup>[3]</sup>。中医药可通过多途径、多靶点、多层次发挥抗抑郁作用,在抑郁症的治疗上具有不可替代的独特优势<sup>[4]</sup>。六郁汤出自《医学

正传》,由半夏、陈皮、苍术、川芎、茯苓、栀子、香附、炙甘草、砂仁组成。研究证据显示,六郁汤具有抗抑郁<sup>[5,6]</sup>、改善抗精神病药所致的代谢综合征等作用<sup>[7]</sup>,但其具体作用机制尚不明确。本研究联合 GEO 数据库及网络药理学和分子对接的方法探讨六郁汤辅助治疗重度抑郁症的潜在机制,以期为重度抑郁症的治疗用药提供更多的理论依据。

### 1 材料与方法

1.1 六郁汤活性成分及靶点 筛选基本药物的 ADME 模型,设置“口服生物利用度(OB)≥30%、类药性(DL)≥0.18”为筛选指标<sup>[8]</sup>,分别以“陈皮、半夏、苍术、川芎、茯苓、栀子、香附、甘草、砂仁”为检索词,检索中药系统药理分析平台数据库(TCMSp, <https://tcmsp-e.com/>),获取六郁汤主要活性成分及对应靶

作者简介:谢淑君(1990.6-),女,河南周口人,硕士,住院医师,主要从事中医内科学研究

通讯作者:杨宏光(1971.12-),男,湖南长沙人,硕士,副主任医师,主要从事中医内科学研究

点;运用 Perl 脚本 (<https://www.perl.org/>) 结合 UniProtKB 数据库(<https://www.uniprot.org/>)中已验证的人类基因对成分靶点进行标准化命名。

1.2 MDD 潜在作用靶点筛选 利用 GEO 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>), 以 “Major depressive disorder” 为检索词, 获取序列号为 GSE76826 的基因芯片矩阵和注释文件。此芯片为 32 个血液样本的基因表达谱数据, 其中 20 个来自 MDD 患者(试验组), 12 个来自健康人群(对照组)。使用 R 语言 limma 对芯片数据进行分析获取 MDD 患者与健康人的差异表达基因 ( $|\log FC| > 0.05, P < 0.05$ )。按照  $P$  值筛选前 20 个差异基因绘制基因热图和火山图。以 “Major depressive disorder” 为检索词, 逐一检索 OMIM 数据库 (<https://www.omim.org/>)、TTD 数据库 (<http://db.idrblab.net/ttd/>)、Genecards 数据库 (<http://www.genecards.org>)、Durgbank 数据库 (<https://go.drugbank.com/>)、PharmGKB 数据库 (<https://www.pharmgkb.org>), 获取 MDD 相关靶点基因。

1.3 绘制疾病靶点韦恩图 将六郁汤活性成份靶点、GEO 差异基因、MDD 相关靶点基因去除重复值后, 通过 Venny2.1 在线工具 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>), 获得上述靶基因交集的韦恩图。

1.4 六郁汤治疗 MDD “活性成分-靶点基因” 网络关系构建 运用 Perl 语言将 “1.3” 项获得的交集基因与 “1.1” 项获得的成分靶点基因相互映射, 获得交集基因相对应的活性成分; 借助 Cytoscape3.9.0 软件进行可视化分析, 绘制出六郁汤治疗 MDD 的 “活性成分-疾病靶点” 网络图。

1.5 PPI 蛋白互作网络的构建及可视化分析 使用 STRING 数据库 (<https://cn.string-db.org/>, Version: 11.5), 构建 “1.3” 项下的交集基因 PPI 网络。选择 “Homo sapiens”, 设置最低互动分数选择为 0.400 导出 TSV 文件。再利用 Cytoscape3.9.0 插件 cytoNCA 对 PPI 网络进行拓扑分析, 获得 PPI 核心子网络。

1.6 六郁汤与 MDD 的 GO 功能和 KEGG 信号通路分析 运用 R 软件安装 Bioconductor 平台 (<https://www.bioconductor.org/>, Version3.14) 数据包 org.Hs.eg.db 对基因进行编码, 将 “1.3” 项获得的交集靶基因转换成 entrezID; 使用 R 语言进行交集靶点基因的 G 和 KEGG 富集分析, 设置阈值校正  $P < 0.05$ , 并绘制 GO 和 KEGG 的气泡图。

1.7 分子对接 从 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) 下载活性成分 2D 结构文件, 保存

为 “SDF” 格式, 导入 Chem3D 20.0 软件进行能量最小化处理, 输出为 mol2 格式文件, 作为小分子配体。根据分子模拟建模靶标结构的选择原则, 以 “Homo sapiens” “X-RAY DIFFRACTION”、REFINEMENT RESOLUTION( $\text{\AA}$ )  $\leq 2.5$  为筛选标准<sup>[1]</sup>, 从 PDB 数据库 (<http://www.rcsb.org/>) 中下载度值排名前 5 的核心靶点对应基因 ID 的 PDB 格式文件。利用 PyMOL 软件对对受体进行处理后, 再借助 AutoDock Tools1.5.7 软件进行加氢处理, 保存为 pdbqt 格式文件。使用 AutoDock Vina1.1.2 软件完成分子对接, 以对接结合能并作为对接评价指标。使用 PyMOL 软件对结果进行可视化处理。

## 2 结果

2.1 六郁汤活性成分及作用靶点的筛选 从 TCMSP 数据库中获得六郁汤活性成分 184 个; 其中半夏活性成分 13 个、苍术 9 个、川芎 7 个、茯苓 35 个、陈皮 5 个、甘草 92 个、砂仁 10 个、香附 18 个、栀子 15 个。删除重复, 最终获得 168 种活性成分。将活性成分对应靶点与 UniProtKB 数据库中已认证的人类基因进行映射, 删除重复, 最终得到 244 个靶点基因。

2.2 MDD 潜在作用靶点 借助 R 语言对 GSE76826 芯片数据分析, 以  $|\log FC| > 0.05, P < 0.05$  为筛选标准, 获得健康受试者和 MDD 患者差异表达基因 808 个(上调基因 272 个, 下调基因 536 个), 差异基因火山图见图 1, 表达谱见图 2。以 “Major depressive disorder” 为检索词分别在 GeneCard、PharmGKB、DrugBank、OMIM、TTD 5 个数据库中检索得 MDD 靶点基因 1268、138、104、229、57 个, 合并去重后共 1494 个。

2.3 六郁汤与 MDD 靶点基因韦恩图 将 244 个六郁汤活性成分对应靶标基因、808 个 MDD 差异基因、1494 个 MDD 靶点基因上传至 Venny2.1 在线软件, 共获取 117 个交集靶点基因, 见图 3。

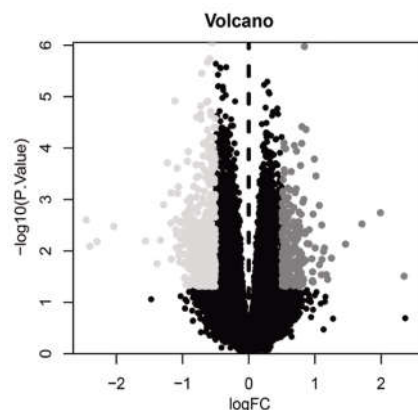
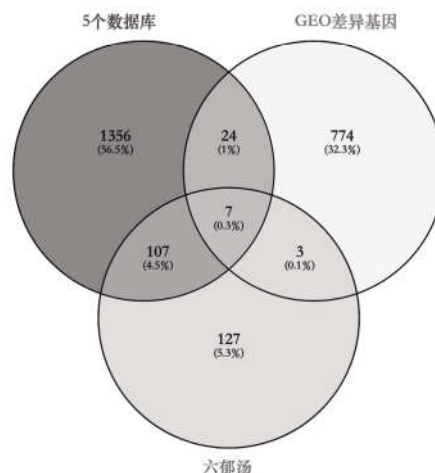


图1 MDD 患者 GEO 差异基因火山图



注:5 个数据库即 OMIM、TTD、Genecards、Durgbank、PharmGKB

图 3 六郁汤与 MDD 靶点韦恩图

进行拓扑分析, 选择参数均大于 BC、DC、CC、EC、LAC、NC 中位值的基因作为核心靶点, 依此为标准, 进行 2 次筛选, 最终得 16 个核心靶点基因。其中 AKT1、IL1B、TP53、CASP3、MMP9 为度值排名前 5 的靶点基因, 见表 1。

**2.6 GO 分析和 KEGG 分析** 在 2372 条 GO 功能富集条目中,涉及外源刺激反应、体液调节、脂多糖反应、细菌来源分子反应等生物过程(BP);其中细胞组分 CC 主要包括膜筏、膜微区、突触后膜等;分子功能 MF 主要涉及 G 蛋白偶联胺受体活性、突触后、神经递质受体活性等。根据校正后 *P* 值列举各类排名前 10 的生物学功能条目,见图 6。

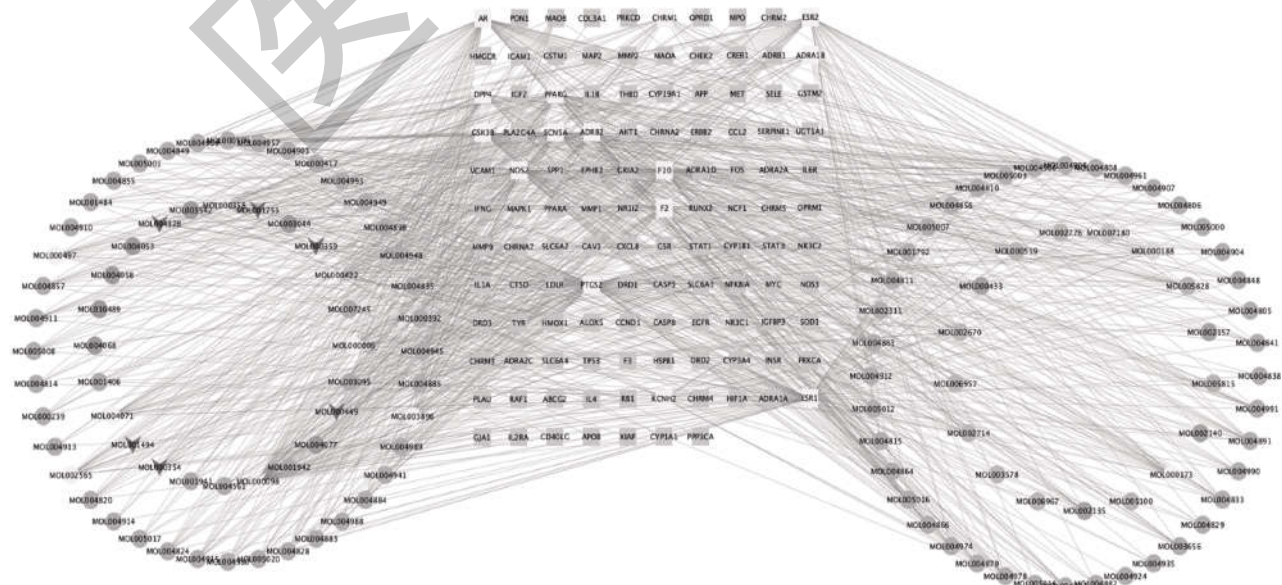


图4 六郁汤-MDD“活性成分-药物靶点”网络图



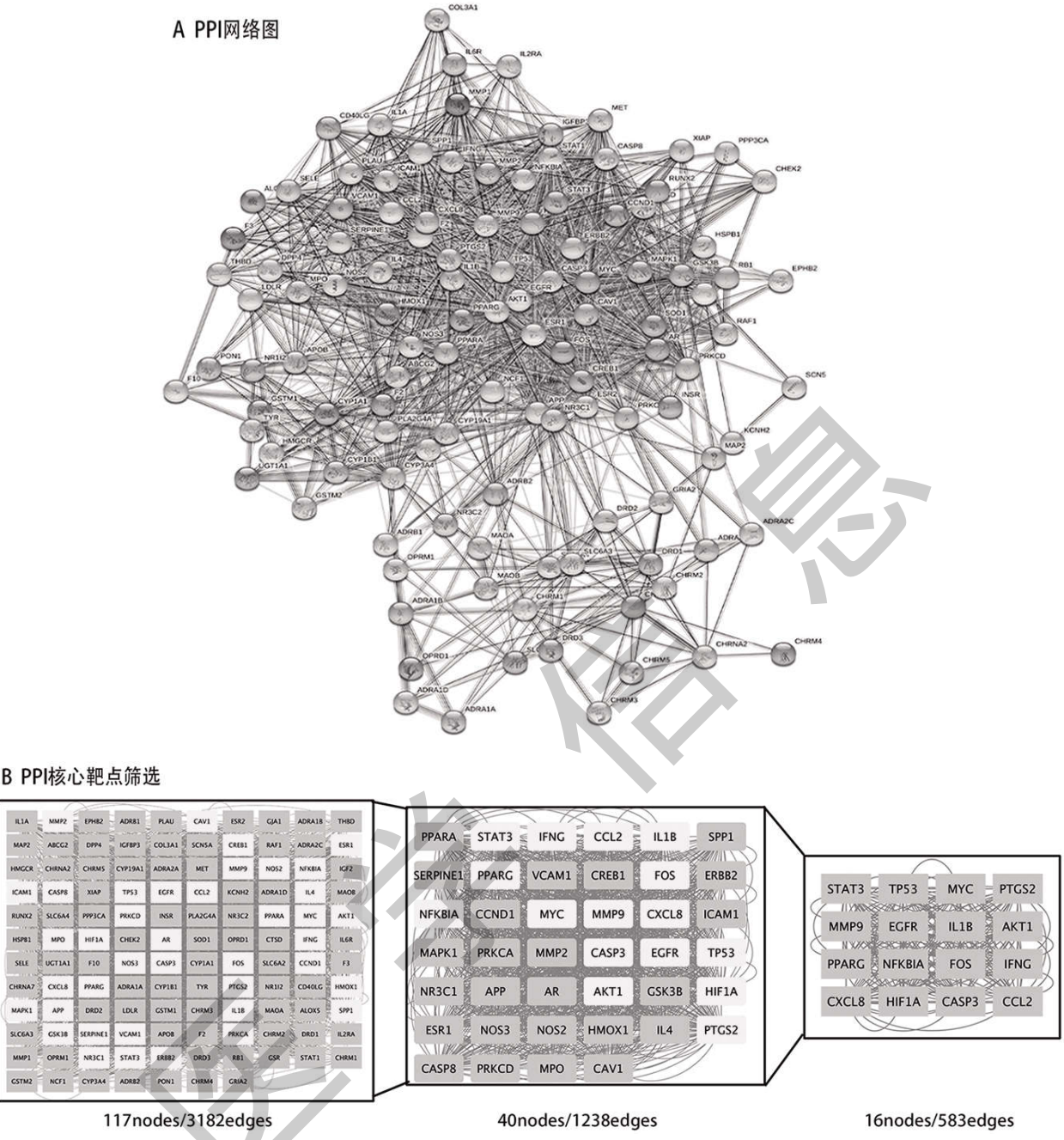


图 5 PPI 网络图及核心靶点筛选图

表 1 核心靶点拓扑信息表

基因	BC	CC	DC	EC	LAC	NC	基因	BC	CC	DC	EC	LAC	NC
AKT1	1360.01	0.76	158	0.19	59.59	136.88	PPARG	229.63	0.64	116	0.16	56.76	88.39
IL1B	499.42	0.70	140	0.18	63.09	121.05	FOS	596.81	0.65	114	0.15	56.84	84.45
TP53	372.91	0.67	138	0.18	62.78	118.88	CXCL8	173.98	0.63	112	0.16	61.21	89.30
CASP3	366.44	0.66	132	0.18	63.82	111.69	CCL2	163.69	0.62	112	0.16	61.07	91.32
MMP9	223.92	0.65	124	0.17	64.58	106.14	HIF1A	87.54	0.62	110	0.16	66.18	91.18
EGFR	303.17	0.66	120	0.16	59.40	93.91	MYC	240.08	0.62	110	0.16	60.65	86.43
PTGS2	156.78	0.63	120	0.17	65.13	100.09	IFNG	51.17	0.58	88	0.14	59.36	69.39
STAT3	130.11	0.63	116	0.17	66.34	98.15	NFKBIA	54.84	0.57	86	0.14	59.26	67.66

注:介度中心性(BC);接近中心性(CC);度中心性(DC);特征向量中心性(EC);局部边连通性(LAC);网络中心性(NC)

164 条 KEGG 通路富集主要涉及脂质与动脉粥样硬化、神经活性配体-受体相互作用、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE/PI3K-Akt 信号通路、白细胞介素 17(IL-17)等信号通路等。排名前 30 位 KEGG 通路输出气泡图及 KEGG 富集通路靶点网络图,见图 7、图 8。

2.7 分子对接 度值排名前 5 的核心靶点 AKT1、IL1B、TP53、CASP3、MMP 与对应的活性成分分子对

接结果见图 9。核心靶点与对应活性成分的结合自由能均 $\leq -6$  kcal/mol,构象稳定,相互作用较强。其中度值排名第 1 的槲皮素与 5 个核心靶点均有很好的结合活性,结合能均 $\leq -7$  kcal/mol。MMP9 与度值排名第 2 的木犀草素结合活性最好,氢键结合能为 $-11.1$  kcal/mol。选择与槲皮素及木犀草素均有作用的靶点(AKT1、TP53、CASP3、MMP9)的对热图予以展示,见图 10。

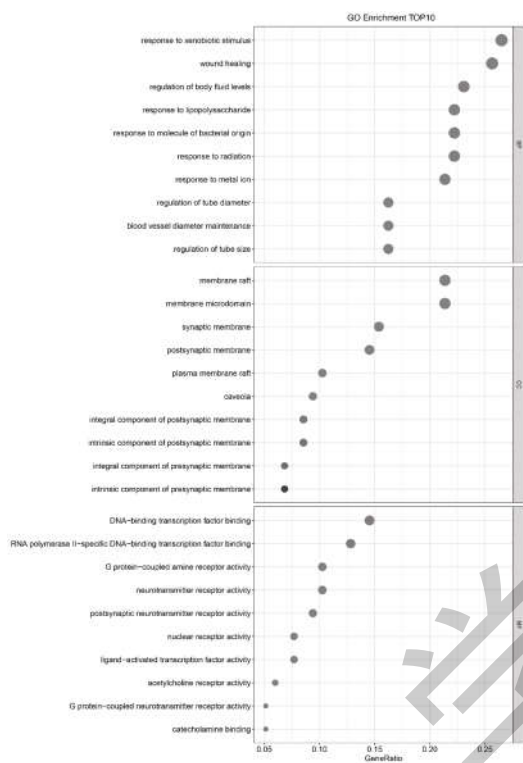


图 6 GO 功能富集分析气泡图

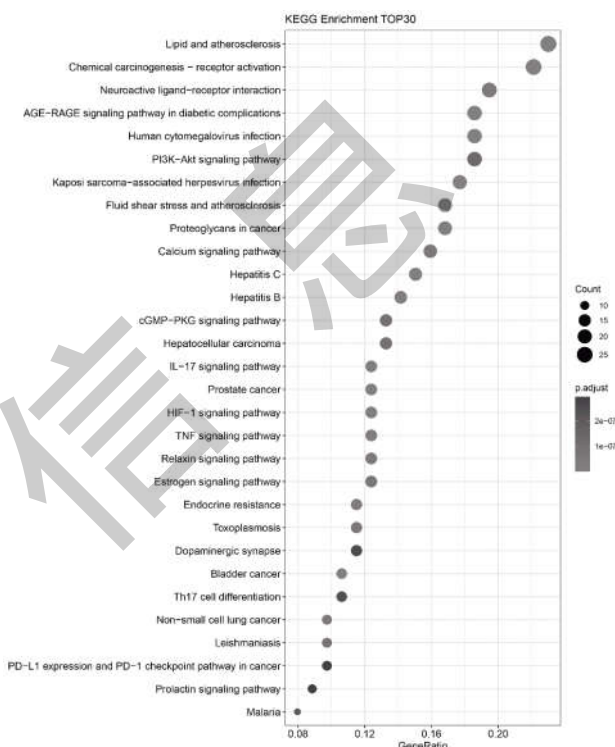
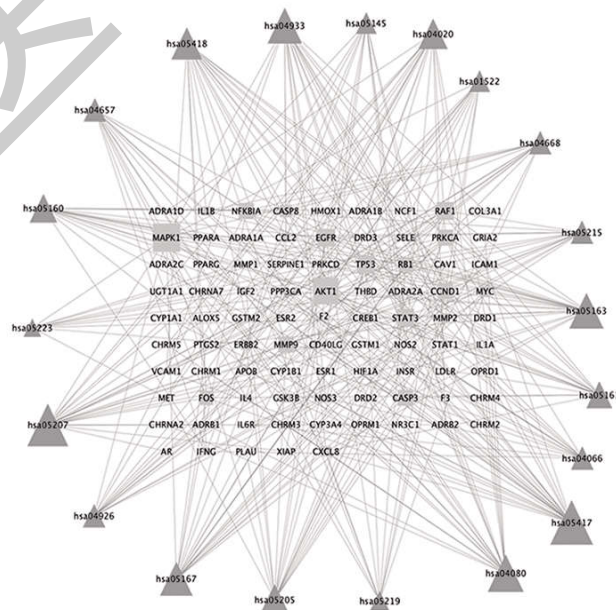


图 7 KEGG 富集分析气泡图



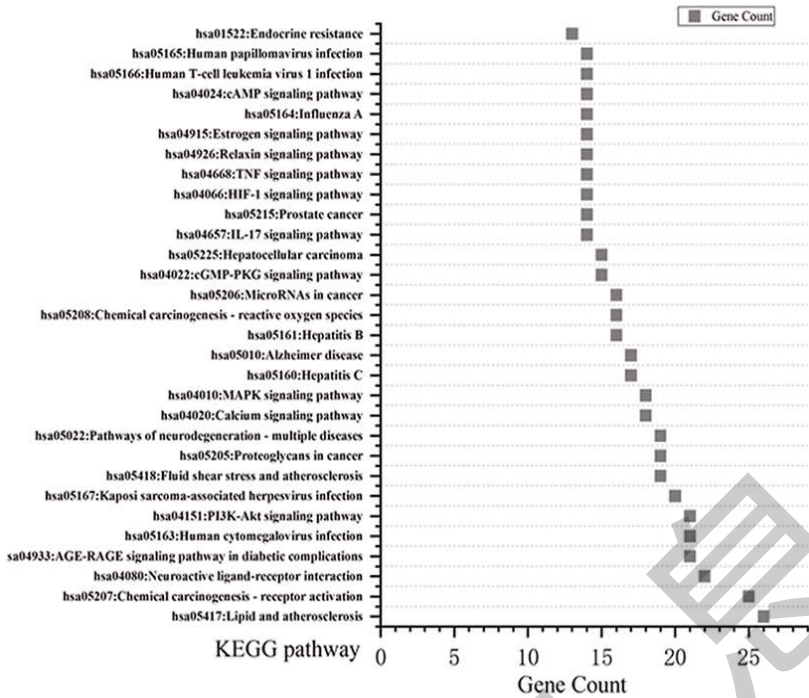


图 8 KEGG 富集通路靶点网络图(续)

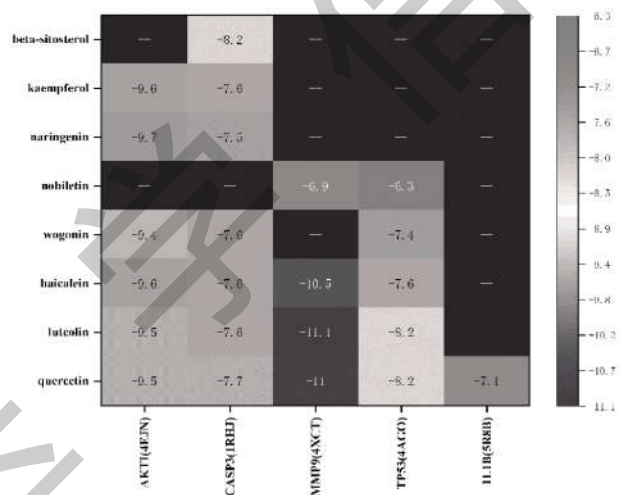


图 9 分子对接热图

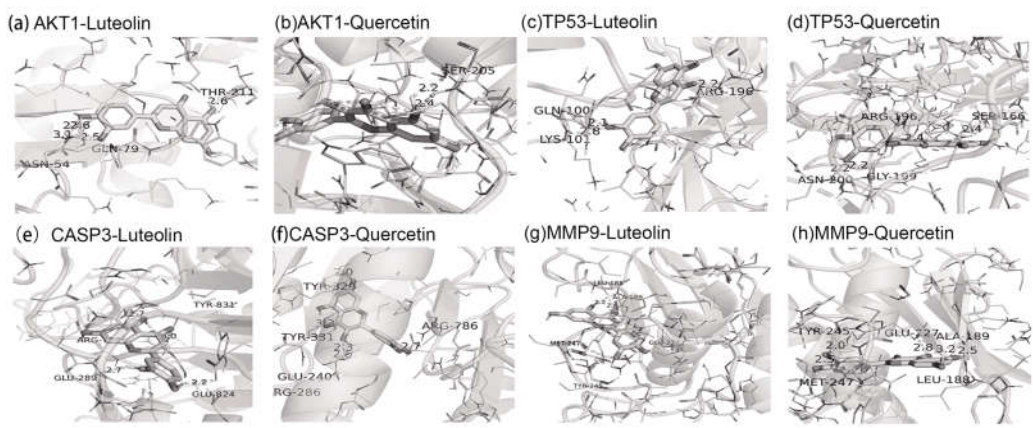


图 10 分子对接图



### 3 讨论

重度抑郁症属于中医“郁证”范畴,元代著名医家朱丹溪基于“凡郁皆在中焦”理论,首倡“气、血、痰、火、湿、食”六郁学说,并独创名方“六郁汤”治诸郁<sup>[8]</sup>。六郁汤是治诸郁的基本方,方中苍术、川芎总解诸郁;川芎,治血郁;香附行气解郁,治气郁;半夏、陈皮理气化痰,治痰郁;茯苓、苍术,燥湿运脾,兼治湿郁;砂仁化湿开胃,宣畅中焦,治食郁;梔子清热泻火,治火郁;甘草调和诸药。临床研究显示<sup>[9]</sup>,六郁汤可有效改善抑郁症状,但目前相关机制研究较少。

本研究结果显示,在六郁汤 168 中有效成分中,槲皮素、木犀草素、山奈酚等为作用靶点最多的核心有效成分。槲皮素(Quercetin)、木犀草素(Luteolin)、山奈酚(Kaempferol)均属于天然黄酮类化合物,均具有抗炎、抗氧化、神经保护及抗抑郁作用<sup>[9,10]</sup>,也是香附、梔子、甘草的主要活性成分。Adeoluwa OA 等<sup>[10]</sup>研究发现,槲皮素通过小胶质细胞 NLRP3/NF- $\kappa$ B/iNOS 信号通路抑制神经炎症,消除脂多糖诱导的抑郁样症状。木犀草素的抗抑郁活性与抑制内质网(ER)应激<sup>[11]</sup>、调节神经炎症和自噬<sup>[12,13]</sup>有关。山奈酚可显著抑制 CUMS 抑郁症模型大鼠海马区神经元凋亡,并降低凋亡相关蛋白 Bax 和 Caspase-3 的表达等发挥神经保护作用;同时还能显著抑制 IL-1 $\beta$ 、TNF 等炎症因子表达,抑制神经炎症的发生<sup>[14]</sup>。六郁汤中的其他有效成分如汉黄芩素(Wogonin)、黄芩甙元(baicalein)等均有抗抑郁活性,汉黄芩素被认为可用于抑郁治疗的新的有效和可逆的 MAO-A 抑制剂<sup>[15]</sup>黄芩苷可通过抑制 toll 样受体 4(TLR4)的表达来改善抑郁小鼠神经炎症诱导的抑郁症状,其机制可能与调控 PI3K/AKT/FoxO1 通路有关<sup>[16]</sup>。

AKT1、IL1B、TP53、CASP3、MMP9 等为六郁汤治疗 MDD 的核心靶点基因。AKT1 为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(AKT)的重要亚型,其多态性与抑郁患者的抑郁严重程度、自杀倾向、抗抑郁治疗反应、认知功能损伤等密切相关<sup>[17,18]</sup>。促炎性细胞因子白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )的多效性已被认为与抑郁症的发病机制和病因有关<sup>[19,20]</sup>。IL1B 基因位点 rs16944、rs116343 多态性与抑郁症发病及不同治疗预后反应具有密切关联<sup>[21]</sup>。TP53 又称为抑癌基因、促凋亡蛋白,广泛参与响应不同形式的急性损伤和神经系统疾病的神经元死亡。基质金属蛋白酶-9(MMP9)被认为是重度抑郁症的主要标志物之一,可通过调节炎症反应、参与突触形成及突触可塑性等途径<sup>[22,23]</sup>,

发挥抗抑郁作用。Caspase-3 蛋白是 Caspases 家族中介导细胞凋亡的核心蛋白酶,在凋亡过程中起决定性的调控作用。海马神经元细胞凋亡参与抑郁病程<sup>[24]</sup>。慢性轻度压力(CMS)动物模型表明<sup>[25]</sup>,抑郁样行为伴有神经炎症、神经元损伤、细胞凋亡和海马神经发生减少。结合分子对接结果,槲皮素与上述靶点均有较好的结合活性,且槲皮素、木犀草素与 MMP9 靶点作用最强。由此可推测,六郁汤槲皮素、木犀草素为六郁汤抗抑郁的核心成分,且主要靶向氧化应激、炎症、凋亡等相关靶点发挥抗抑郁作用。

GO 功能富集的生物过程(BP)主要涉及外源刺激反应、脂多糖反应、细菌来源分子反应等,与炎症反应相关,此外,脂质与动脉粥样硬化、神经活性配体-受体相互作用、AGE-RAGE 信号通路、PI3K-Akt 等信号通路为显著富集的通路。Miao G 等<sup>[26]</sup>发现,脂类代谢改变可能通过增加酸性鞘磷脂酶和磷脂酶的活性,干扰神经递质和膜信号,增强炎症,氧化应激和脂质过氧化作用,和/或影响脂滴或膜形成中的能量储存,从而影响抑郁症。AGE-RAGE 信号通路可激活 PI3K/Akt、MAPK/ERK 和 NF- $\kappa$ B 等多个细胞内信号通路,促进炎症因子、趋化因子和粘附分子的表达增加,并诱导氧化应激<sup>[27]</sup>。PI3K/Akt(磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B)信号通路是治疗抑郁症的重要级联信号通路,也是调节机体内细胞存活、分化及凋亡的重要信号通路之一,也是多种抗抑郁中药的靶点通路<sup>[28]</sup>。抗抑郁中药可以通过调节 PI3K/Akt 信号通路进而影响上述过程,从而发挥抗抑郁作用。另外,炎性细胞因子可影响氧化应激、神经递质代谢、神经内分泌等多个下游生物学效应,促进抑郁症的发生及发展。IL-17<sup>[29]</sup>、TNF- $\alpha$ <sup>[30]</sup>等炎症相关信号通路也在抑郁症的病理生理学和抗抑郁治疗机制中发挥着不可或缺的作用,六郁汤也可以靶向上述炎症相关信号通路发挥抗抑郁作用。

综上所述,六郁汤可能通过调控 AKT1、IL1B、TP53、CASP3、MMP9 等关键靶点,介导脂质与动脉粥样硬化、AGE-RAGE 信号通路、神经活性配体-受体相互作用、PI3K/Akt、IL-17 等信号通路,通过抗炎、抗氧化应激、调节突触形成、抑制神经元凋亡等途径,发挥抗抑郁作用,具有多成分、多靶点、多通路等协同作用机制特点。但本研究仅从微观角度探讨了六郁汤抗 MDD 的作用机制,研究结果仍有待进一步的临床和实验验证,使其临床应用更具有指导意义。

## 参考文献:

- [1] Lu J, Xu X, Huang Y, et al. Prevalence of depressive disorders and treatment in China: a cross-sectional epidemiological study [J]. *Lancet Psychiatry*, 2021, 8(11): 981–990.
- [2] Thapar A, Eyre O, Patel V, et al. Depression in young people [J]. *Lancet*, 2022, 400(10352): 617–631.
- [3] Jha MK, Mathew SJ. Pharmacotherapies for Treatment-Resistant Depression: How Antipsychotics Fit in the Rapidly Evolving Therapeutic Landscape [J]. *Am J Psychiatry*, 2023, 180(3): 190–199.
- [4] Wang YS, Shen CY, Jiang JG. Antidepressant active ingredients from herbs and nutraceuticals used in TCM: pharmacological mechanisms and prospects for drug discovery [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 150: 104520.
- [5] 朴颖, 杨帆, 周金田, 等. 六郁汤对行为绝望模型小鼠的抗抑郁作用 [J]. *延边大学医学学报*, 2014, 37(2): 105–107.
- [6] 张志英, 郭素芹. 中药辅助氟西汀治疗脑卒中后抑郁的疗效及对药物依赖性的影响 [J]. *中国临床研究*, 2016, 29(5): 613–616.
- [7] 余珊珊, 祝云龙, 王梅, 等. 六郁汤辅助治疗非典型抗精神病药所致高血糖和血脂紊乱临床观察 [J]. *新中医*, 2018, 50(6): 83–86.
- [8] 胡玉翠, 汪伟, 段雷. 浅谈朱丹溪及其弟子论郁证 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2014, 38(12): 1387–1388, 1392.
- [9] Adeoluwa OA, Olayinka JN, Adeoluwa GO, et al. Quercetin abrogates lipopolysaccharide-induced depressive-like symptoms by inhibiting neuroinflammation via microglial NLRP3/NFκB/iNOS signaling pathway [J]. *Behav Brain Res*, 2023, 450: 114503.
- [10] Adeoluwa OA, Olayinka JN, Adeoluwa GO, et al. Quercetin abrogates lipopolysaccharide-induced depressive-like symptoms by inhibiting neuroinflammation via microglial NLRP3/NFκB/iNOS signaling pathway [J]. *Behav Brain Res*, 2023, 450: 114503.
- [11] Tana, Nakagawa T. Luteolin ameliorates depression-like behaviors by suppressing ER stress in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 588: 168–174.
- [12] Mokhtari T. Targeting autophagy and neuroinflammation pathways with plant-derived natural compounds as potential antidepressant agents [J]. *Phytother Res*, 2022, 36(9): 3470–3489.
- [13] Cheng Y, Wang X, Yu Y, et al. Noise Induced Depression-Like Behavior, Neuroinflammation and Synaptic Plasticity Impairments: The Protective Effects of Luteolin [J]. *Neurochem Res*, 2022, 47(11): 3318–3330.
- [14] 张胜, 张尧, 李彪, 等. 山奈酚对 CUMS 抑郁模型大鼠海马神经元过度自噬和氧化应激损伤的保护作用 [J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(2): 146–150, 155.
- [15] Lee HW, Ryu HW, Kang MG, et al. Potent inhibition of monoamine oxidase A by decursin from *Angelica gigas* Nakai and by wogonin from *Scutellaria baicalensis* Georgi [J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 97: 598–605.
- [16] Guo LT, Wang SQ, 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.
- [17] Losenkov IS, Vyalova NM, Simutkin GG, et al. An association of AKT1 gene polymorphism with antidepressant treatment response [J]. *World J Biol Psychiatry*, 2016, 17(3): 239–242.
- [18] Levença J, Wong H, Milstead RA, et al. AKT isoforms have distinct hippocampal expression and roles in synaptic plasticity [J]. *Elife*, 2017, 6: e30640.
- [19] Sardar M, Zia K, Ashraf S, et al. Interface inhibitory action on Interleukin-1β using selected anti-inflammatory compounds to mitigate the depression: A computational investigation [J]. *Comput Biol Chem*, 2022, 101: 107774.
- [20] 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.
- [21] 陈颖. IL1B 基因多态性与儿童期创伤交互作用对抗抑郁剂疗效的影响 [D]. 南京: 东南大学, 2015.
- [22] Carboni L, McCarthy DJ, Delafont B, et al. Biomarkers for response in major depression: comparing paroxetine and venlafaxine from two randomised placebo-controlled clinical studies [J]. *Transl Psychiatry*, 2019, 9(1): 182.
- [23] Beroun A, Mitra S, Michaluk P, et al. MMPs in learning and memory and neuropsychiatric disorders [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(16): 3207–3228.
- [24] 张国, 刘学军. 海马神经元凋亡与抑郁症 [J]. *国际精神病学杂志*, 2014, 41(3): 153–155.
- [25] Kubera M, Obuchowicz E, Goehler L, et al. In animal models, psychosocial stress-induced (neuro)inflammation, apoptosis and reduced neurogenesis are associated to the onset of depression [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, 35 (3): 744–759.
- [26] Miao G, Deen J, Struzeski JB, et al. Plasma lipidomic profile of depressive symptoms: a longitudinal study in a large sample of community-dwelling American Indians in the strong heart study [J]. *Mol Psychiatry*, 2023. doi:10.1038/s41380 -023 -01948 -w. Epub ahead of print.
- [27] Bierhaus A, Nawroth PP. Multiple levels of regulation determine the role of the receptor for AGE (RAGE) as common soil in inflammation, immune responses and diabetes mellitus and its complications [J]. *Diabetologia*, 2009, 52(11): 2251–2263.
- [28] Ma Q, Zhou J, Yang Z, et al. Mingmu Xiaoyao granules regulate the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway to reduce anxiety and depression and reverse retinal abnormalities in rats [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1003614.
- [29] Kim J, Suh YH, Chang KA. Interleukin-17 induced by cumulative mild stress promoted depression-like behaviors in young adult mice [J]. *Mol Brain*, 2021, 14(1): 11.
- [30] Ma K, Zhang H, Baloch Z. Pathogenetic and Therapeutic Applications of Tumor Necrosis Factor-α (TNF-α) in Major Depressive Disorder: A Systematic Review [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17 (5): 733.

收稿日期: 2023-07-19; 修回日期: 2023-08-04

编辑/肖婷婷