山西大学学报（自然科学版）48(2)：203－215，2025
Journal of Shanxi University(Nat. Sci. Ed.)

DOI：10.13451/j.sxu.ns.2024165

基于网络药理学探讨逍遥散改善SSRIs抵抗机制

刘晓节[1,2,3]，肖梦婷[1,2,3]，赵子羽[1,2,3]，王慧敏[1,2,3]，刘慧敏[1,2,3]，陈士剑[4]，李顺勇[5]，秦雪梅[1,2,3*]

（1.山西大学 中医药现代研究中心，山西 太原 030006；
2.山西大学 化学生物学与分子工程教育部重点实验室，山西 太原 030006；
3.山西大学 地产中药功效物质研究与利用山西省重点实验室，山西 太原 030006；
4.山西大学 计算机与信息技术学院，山西 太原 030006；
5.山西大学 数学与统计学院，山西 太原 030006）

摘　要：基于网络药理学探讨逍遥散改善5-羟色胺重摄取抑制剂（Selective Serotonin Reuptake Inhibitor，SSRIs）治疗抑郁症抵抗的功效特点与作用机制。使用中药系统药理学数据库与分析平台（Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform，TCMSP）、在线人类孟德尔遗传（Online Mendelian Inheritance in Man，OMIM）、基因卡片（GeneCards）以及通用蛋白质资源（UniProt）等数据库获得逍遥散改善五个SSRIs（氟伏沙明、氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、西酞普兰）抵抗的有效成分和作用靶点；应用蛋白互作网络分析数据库（Search Tool for the Retrieval of Interaction Gene/Proteins，STRING）网站构建蛋白互作网络；在基因功能分析工具Metascape网站进行潜在作用靶点的富集分析；使用生物网络分析软件Cytoscape软件绘制“逍遥散-潜在靶点-通路-SSRIs抵抗”可视化网络图。结果表明，逍遥散核心活性成分有芍药苷、β-谷甾醇、山柰酚、木犀草苷等。B淋巴细胞瘤-2（B-cell Lymphoma-2，BCL2）、雌激素受体1（Estrogen Receptor 1，ESR1）、一氧化氮合酶2（Nitric Oxide Synthase 2，NOS2）等是逍遥散改善“SSRIs抵抗”的共有核心靶点。这些主要成分主要作用于糖尿病并发症中的晚期糖基化终末产物-晚期糖基化终末产物受体信号通路（AdvancedGlycationEnd-products-Receptor for Advanced Glycation End-products pathway，AGERAGE）信号通路、化学致癌-受体激活、阿佩林信号通路和缺氧诱导因子1（Hypoxia-inducible Factor 1，HIF-1）信号通路等通路，调节细胞对有机环状化合物的反应、细胞群增殖的负向调节、对无机物的反应等生物学过程发挥改善五个“SSRIs抵抗”的作用。研究结果证实了逍遥散通过多成分作用于多靶点、多通路改善“SSRIs抵抗”，为临床合理、有效联合用药提供了理论依据。

关键词：逍遥散；联合用药；抑郁症；SSRIs抵抗；网络药理学
中图分类号：R96　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：0253-2395(2025)02-0203-13

Exploring Mechanisms of Action of Xiaoyao San on Improving Resistance to SSRIs Based on Network Pharmacology

LIU Xiaojie[1,2,3], XIAO Mengting[1,2,3], ZHAO Ziyu[1,2,3], WANG Huimin[1,2,3], LIU Huimin[1,2,3],
CHEN Shijian[4], LI Shunyong[5], QIN Xuemei[1,2,3*]

(1. *Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan* 030006*, China;*
2. *Key Laboratory of Chemical Biology and Molecular Engineering of Ministry of Education, Shanxi University, Taiyuan* 030006*, China;*

收稿日期：2024-08-03；**接受日期**：2024-11-19
基金项目：国家自然科学基金（82274360）；山西省国家留学基金委资助研究项目（2022-026）；山西省基础研究计划（202203021221030）；山西省研究生教育精品课程项目（2023YZ10）；山西省中医药创新团队（zyytd2024020）
作者简介：刘晓节（1987－），女，山西运城人，博士，副教授，研究方向为基于多组学的中西药联用抗抑郁作用机制。E-mail：liuxiaojie@sxu.edu.cn
* **通信作者**：秦雪梅（QIN Xuemei），E-mail：qinxm@sxu.edu.cn
引文格式：刘晓节，肖梦婷，赵子羽，等.基于网络药理学探讨逍遥散改善SSRIs抵抗机制[J].山西大学学报（自然科学版），2025，48(2)：203-215. DOI：10.13451/j.sxu.ns.2024165.

3. *Key Laboratory of Effective Substances Research and Utilization in TCM of Shanxi Province, Shanxi University, Taiyuan* 030006*, China;*
4. *School of Computer and Information Technology, Shanxi University, Taiyuan* 030006*, China;*
5. *School of Mathematics and Statistics, Shanxi University, Taiyuan* 030006*, China*)

Abstract: Based on the network pharmacology, this study explored the efficacy, characteristics, and mechanism of Xiaoyao San in improving the resistance of SSRIs in treatment of depression. Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP), Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), GeneCards, and UniProt databases were applied to obtain the active ingredients of Xiaoyao San and the targets to improve the resistance of five SSRIs including Fluvoxamine, Fluoxetine, Paroxetine, Sertraline, and Citalopram on depression. STRING website was used to obtain the protein interaction network. Metascape website was used to enrich the potential targets. A visual network diagram of "Xiaoyao San-potential target-pathway-SSRIs resistance" was created by using Cytoscape software. The results demonstrated that the core active ingredients of Xiaoyao San were peony glycoside, β-sitosterol, kaempferol, luteol, etc. PPI network showed that BCL2, ESR1, and NOS2 were the common core targets for Xiaoyao San to improve the resistance of SSRIs. These core targets mainly acted on AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications, chemical carcinogenesis-receptor activation, Apelin signaling pathway and HIF-1 signaling pathway, regulating cellular response to organic cyclic compound, negative regulation of cell population proliferation, response to inorganic substance, which played a role in improving the resistance effects of SSRIs on depression. The present results confirmed that Xiaoyao San improved the resistance effects of five SSRIs on depression through multiple components on multiple targets and pathways. Simultaneously, they provided a theoretical basis for the rational and effective clinical combination of drugs.

Key words: Xiaoyao San; co-administration; depression; resistance effects of SSRIs; network pharmacology

0 引言

抑郁症病因与发病机制复杂多样,具有高患病率、高疾病负担、高致残率等特点。氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、氟伏沙明、西酞普兰等5-羟色胺重摄取抑制剂(Selective Serotonin Reuptake Inhibitor,SSRIs)是目前临床治疗抑郁症的一线药物(本文涉及的主要术语中英文对照可见支持材料附表S1)。然而,SSRIs的总有效率不足60%[1],且随着药物的广泛和长期使用,部分患者对SSRIs抗抑郁药无反应,表现出“SSRIs抵抗”[2],严重影响生活质量。寻找有效改善“SSRIs抵抗”的治疗方案迫在眉睫,具有重要的临床意义。

中西药联用是我国临床用药优势与特色,受到医生与患者广泛认可。在抑郁症临床治疗中,中药复方或中成药与SSRIs联用的比例约占7.34%[3]。中药与SSRIs联合使用可显著提高患者依从性,增强SSRIs抗抑郁疗效,降低患者对抗抑郁药物的抵抗性[4-5]。逍遥散是一种经典抗抑郁中药方剂,始载于《太平惠民和剂局方》,具有调和肝脾功效,有助于疏解肝脏郁结、养血强健脾胃,其主要成分柴胡、白芍、当归、薄荷等协同作用,能有效缓解焦虑、抑郁等情绪障碍。逍遥散可能逆转部分抑郁症患者的“SSRIs抵抗”。

逍遥散与SSRIs联用现多为临床观察,但存在临床定位不明确、作用机制不清晰等问题,其联用抗抑郁作用机制有待深入研究。同时,SSRIs类药物治疗抑郁症的耐药现象提示,“SSRIs抵抗”机制存在一些共有的、核心的靶点和通路。网络药理学通过构建多层次网络,如“疾病表型-基因-靶点-药物”网络,探索药物与疾病关联性,揭示疾病的发病机制和药物的作用机制。因此,本文整合网络药理学方法和分子对接技术:首先,筛选逍遥散主要活性成分;挖掘逍遥散改善五个“SSRIs抵抗”的作用靶点;其次,寻找作用靶点所对应的相关通路;然后,得到共有的核心靶点及通路;最后,利用分子对接技术验证核心活性成分与关键靶点的结合情况。研究结果将为逍遥散改善“SSRIs抵抗”提供新的科学依据;为中西药联用抗抑郁的基础研究奠定新方向;为临床合理、科学用药提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 逍遥散有效成分及潜在靶点获取

经中药系统药理学数据库与分析平台(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacolo-

gy Database and Analysis Platform，TCMSP，https：//old.tcmsp-e.com/tcmsp.php）检索获得逍遥散活性成分。以口服生物利用度（Oral bioavailability，OB）≥30%、类药性（Drug-likeness，DL）≥0.18，筛选有效成分。然后，逐一检索筛选有效活性成分所对应的靶标蛋白。使用通用蛋白质资源数据库（Universal Protein，UniProt）（https：//www.uniprot.org/）寻找靶标蛋白对应靶基因。

1.2 五个选择性5-羟色胺再摄取抑制剂（SSRIs）治疗抑郁症抵抗靶点的获取

在Genecards数据库（https：//www.genecards.org）、在线人类孟德尔遗传数据库（https：//omim.org/）和药物遗传学和药物基因组学知识库（https：//www.pharmgkb.org/）检索疾病名称“Fluvoxamine resistance”“Fluoxetine resistance”“Paroxetine resistance”“Sertraline resistance”和“Citalopram resistance”，将靶点合并去重，得到“SSRIs抵抗”相关靶点。

1.3 “SSRIs抵抗”-活性成分共同靶点获取

利用在线工具Venny 2.1.0（https：//bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/）对逍遥散作用靶基因与“SSRIs抵抗”的靶基因互相映射，得到交集靶点，即逍遥散改善“SSRIs抵抗”的潜在靶点。然后，将逍遥散中活性成分以及逍遥散改善“SSRIs抵抗”的潜在靶点导入Cytoscape 3.9.1软件，分析网络拓扑性质，使用“Network analyzer”插件计算节点Degree值并排序，筛选得到五个核心活性成分。

1.4 蛋白-蛋白相互作用网络（Protein-Protein Interaction Network，PPI）构建和核心靶点筛选

使用STRING数据库（https：//cn.string-db.org/）对逍遥散改善“SSRIs抵抗”的潜在靶点进行分析，建立PPI网络。蛋白物种设置为“Homo sapiens”，最低相互作用阈值设置为“high confidence＞0.9”，同时隐藏游离靶标。将获取蛋白互作关系的结果以TSV格式导出，再导入Cytoscape 3.9.1中Network Analyzer插件对以上结果进行网络拓扑属性分析。然后，计算各节点Degree值、介数中心性（Betweenness Centrality，BC）和接近中心性（Closeness Centrality，CC），以大于或等于其中位数为条件筛选核心靶点。

1.5 GO功能富集分析和KEGG通路富集分析

将逍遥散改善“SSRIs抵抗”的交集靶点导入Metascape（http：//metascape.org/gp/index.html#/main/step1），进行基因本体（Gene Ontology，GO）功能富集分析和京都基因与基因组百科全书（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes，KEGG）富集分析。其中，GO富集分析包括生物过程（Biological Process，BP）、细胞组分（Cellular Component，CC）和分子功能（Molecular Function，MF）。

将逍遥散改善“SSRIs抵抗”KEGG通路导入ImageGP平台（http：//www.ehbio.com/ImageGP/），进行可视化分析，获取共有通路。

1.6 “逍遥散-潜在靶点-通路-SSRIs抵抗”网络构建

将逍遥散改善“SSRIs抵抗”的潜在靶点和KEGG通路导入Cytoscape 3.9.1软件，构建可视化网络。

1.7 分子对接验证

采用分子对接验证逍遥散核心活性成分与共有核心靶点。从PubChem数据库中下载核心活性成分的三维结构，从RCSB PDB数据库中获取共有核心靶点的晶体结构。PyMOL 2.4.0软件使蛋白去水加氢、去除配体并保存。然后，应用AutoDock Tools 1.5.7软件对处理完的核心活性成分和共有核心靶点进行对接模拟。并利用PyMOL 2.4.0软件绘制分子对接结合模式图。

2 结果

2.1 逍遥散的活性成分及其作用靶点

经TCMSP平台检索，逍遥散中白芍、白术、薄荷、柴胡、当归、茯苓、甘草和生姜等分别有8、4、8、12、2、6、89、4个活性成分。合并去重后得到121个活性成分以及211个潜在作用靶点（见支持材料附表S2）。

2.2 五个“SSRIs抵抗”的相关靶点

三个数据库靶点合并去重后共获得484个氟伏沙明抵抗相关靶点、684个氟西汀抵抗相关靶点、562个帕罗西汀抵抗相关靶点、652个舍曲林抵抗相关靶点、710个西酞普兰抵抗相关靶点。

2.3 “SSRIs抵抗”-活性成分共同靶点

逍遥散活性成分与五个“SSRIs抵抗”的交集靶点韦恩图显示,逍遥散分别改善氟伏沙明、氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、西酞普兰等五个“SSRIs抵抗”的潜在靶点有52个、92个、74个、66个、72个(图1)。

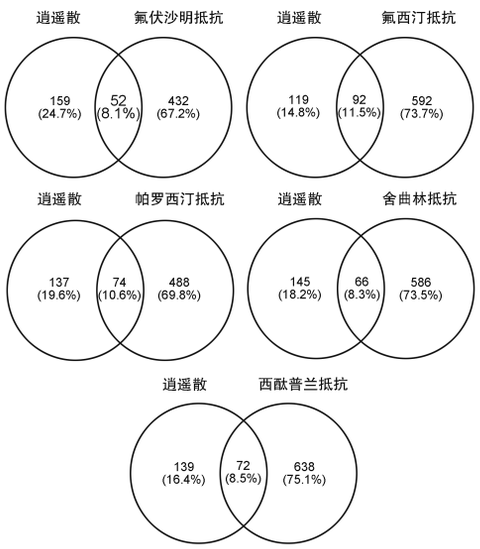

图1 逍遥散-五个“SSRIs抵抗”交集靶点韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of intersection targets of Xiaoyao San-five "SSRIs resistance"

Degree值排名靠前的活性成分包括芍药苷、β-谷甾醇、山柰酚、木犀草苷、异鼠李素、牵牛花素、槲皮素等,即为逍遥散改善“SSRIs抵抗”的核心活性成分。

2.4 PPI网络及核心靶点

逍遥散改善氟伏沙明抵抗的PPI网络有34个节点和70条边。拓扑分析结果显示,该网络Degree的中位数为3,BC的中位数为0.013 7,CC的中位数为0.375。其中,13个靶蛋白符合筛选条件,即为逍遥散改善氟伏沙明抵抗的核心靶点;逍遥散改善氟西汀抵抗的PPI网络有69个节点和216条边,筛选出6个核心靶点;逍遥散改善帕罗西汀抵抗的PPI网络有50个节点和148条边,筛选出17个核心靶点;逍遥散改善舍曲林抵抗的PPI网络有42个节点和100条边,筛选出12个核心靶点;逍遥散改善西酞普兰抵抗的PPI网络有51个节点和149条边,筛选出18个核心靶点(表1)。其中,BCL2、ESR1、NOS2、RELA、RXRA和STAT3是逍遥散改善五个“SSRIs抵抗”的共同核心靶点。

表1 逍遥散改善“SSRIs抵抗”的核心靶点

Table 1 The core targets of Xiaoyao San on improving "SSRIs resistance"

Fluvoxamine resistance	Fluoxetine resistance	Paroxetine resistance	Sertraline resistance	Citalopram resistance
PRKCA	PRKCA	PPARG	CHUK	BCL2
CCND1	CHUK	BCL2	NOS2	AHR
IL1B	AR	NOS2	STAT1	CCND1
MAPK8	PPARG	CCND1	BCL2	CHUK
CHUK	AHR	CDKN1A	RXRA	NOS2
CDKN1A	BCL2L1	ESR1	CDKN1A	CAV1
BCL2	CYP1A1	MAPK8	MAPK8	IL2
NOS2	CDKN1A	IL1B	ESR1	STAT1
ESR1	CCND1	CXCL8	IL6	IL1B
RXRA	BCL2	RXRA	RELA	MYC
RELA	NOS2	IL6	TP53	ESR1
STAT3	CXCL8	MYC	STAT3	IL10
AKT1	IL2	MAPK14		RXRA
	IL1B	TP53		IL6
	STAT1	TNF		AKT1
	ESR1	RELA		RELA
	RXRA	STAT3		STAT3
	MYC			TNF
	IL6			
	MAPK14			
	MAPK1			
	TP53			
	TNF			
	RELA			
	AKT1			
	STAT3			

2.5 逍遥散改善“SSRIs抵抗”潜在靶点的GO功能和KEGG通路富集分析

逍遥散改善氟伏沙明抵抗的GO功能富集分析共获得953个条目,其中生物过程(BP)820个,主要富集在激素反应、对异生物刺激的反应、细胞对有机环状化合物的反应、对营养水平的反应等;分子功能(MF)86个,主要包括蛋白同质化活性、蛋白激酶结合、蛋白激酶活性等;细胞组分(CC)47个,主要涉及膜筏、转录调节器复合体、轴突等。KEGG通路分析共得到147条相关通路,主要包括AGE-RAGE信号通路、癌症通路和化学致癌-受体激活。同样地,逍遥散分别改善氟西汀抵抗、帕罗西汀抵抗、舍曲林抵抗和西酞普兰抵抗的富集通路见图2—图3。

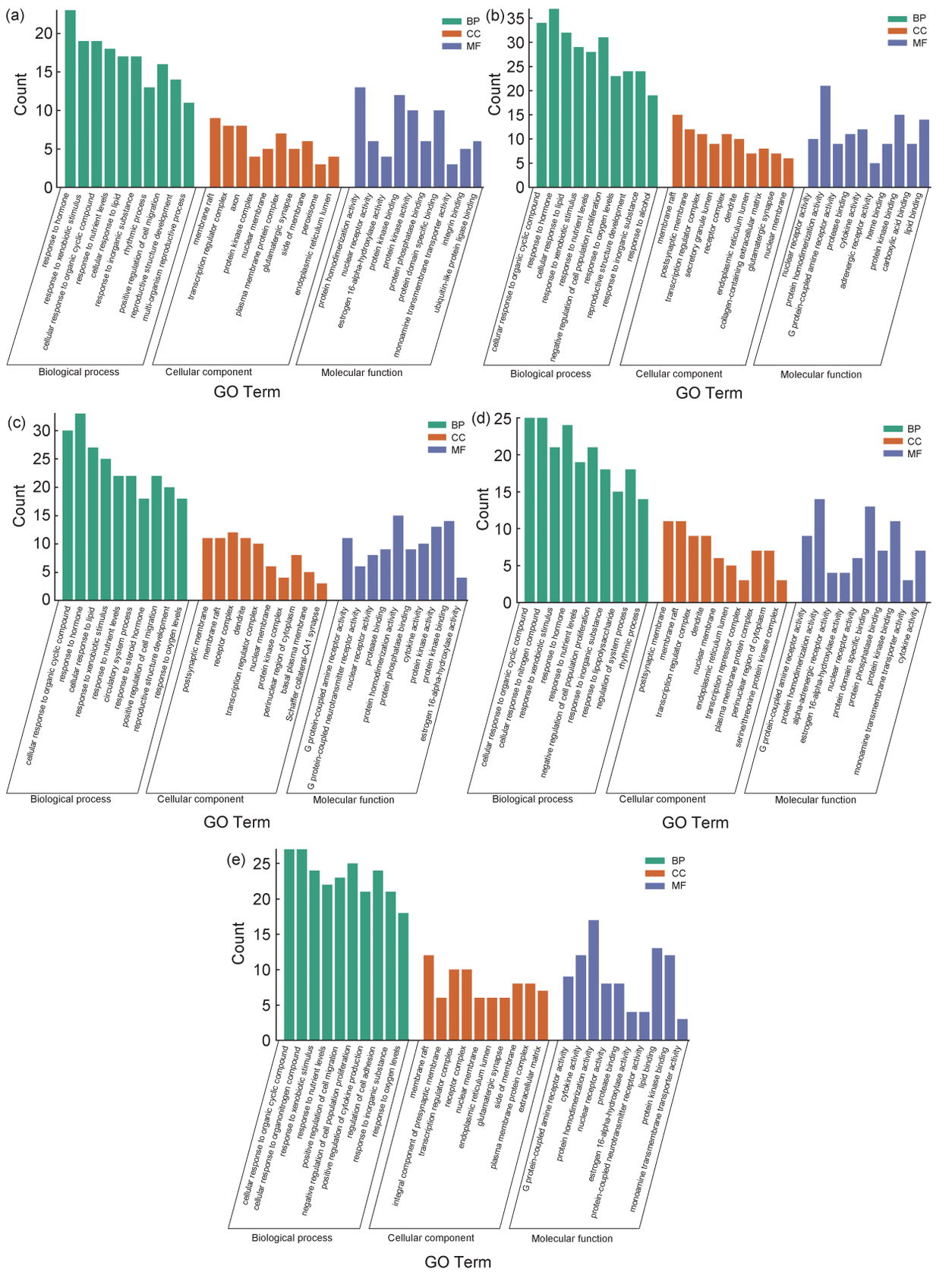

图2 逍遥散改善氟伏沙明(a)、氟西汀(b)、帕罗西汀(c)、舍曲林(d)和西酞普兰(e)五个“SSRIs抵抗”的GO功能富集分析

Fig. 2 GO functional enrichment analysis of Xiaoyao San on improving five "SSRIs resistance" including Fluvoxamine (a), Fluoxetine (b), Paroxetine (c), Sertraline (d), and Citalopram (e)

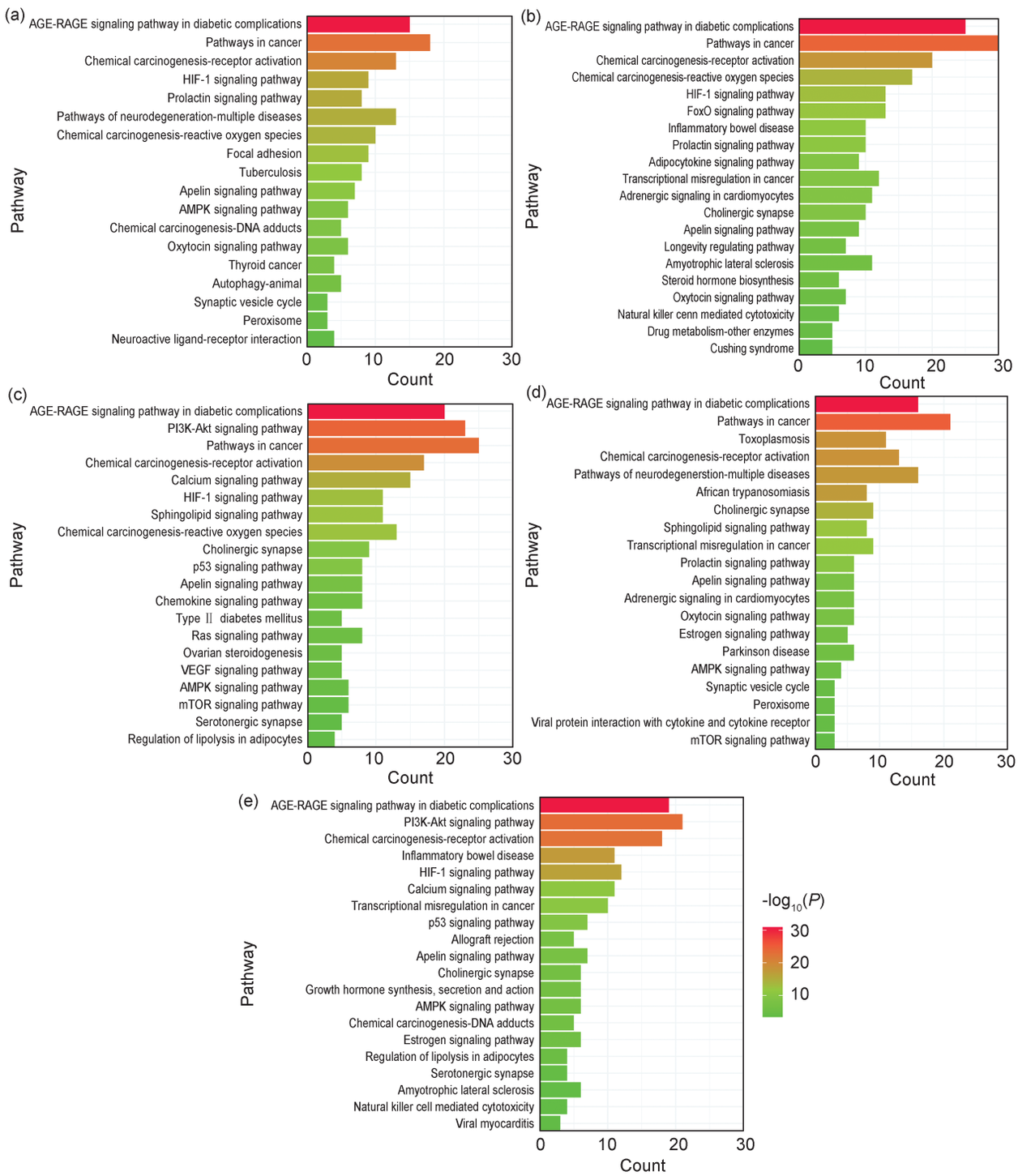

图3 逍遥散改善氟伏沙明(a)、氟西汀(b)、帕罗西汀(c)、舍曲林(d)和西酞普兰(e)五个“SSRIs抵抗”的KEGG通路富集分析

Fig. 3 KEGG pathway enrichment analysis of Xiaoyao San on improving five "SSRIs resistance" including Fluvoxamine (a), Fluoxetine (b), Paroxetine (c), Sertraline (d), and Citalopram (e)

五个“SSRIs抵抗”共有的BP包括对异生物刺激的反应、节律性过程、细胞对有机环状化合物的反应、细胞群增殖的负向调节、对无机物的反应、对营养水平的反应；共有的CC过程包括膜筏、转录调节器复合体、核膜和内质网腔体；共有的MF有蛋白激酶结合、G蛋白偶联胺受体活性、棚架蛋白结合、单胺跨膜转运器活性、核受体活性、蛋白激酶活性和蛋白同质化活性。

其中，AGE-RAGE信号通路、化学致癌-受体激活、阿佩林信号通路和HIF-1信号通路是

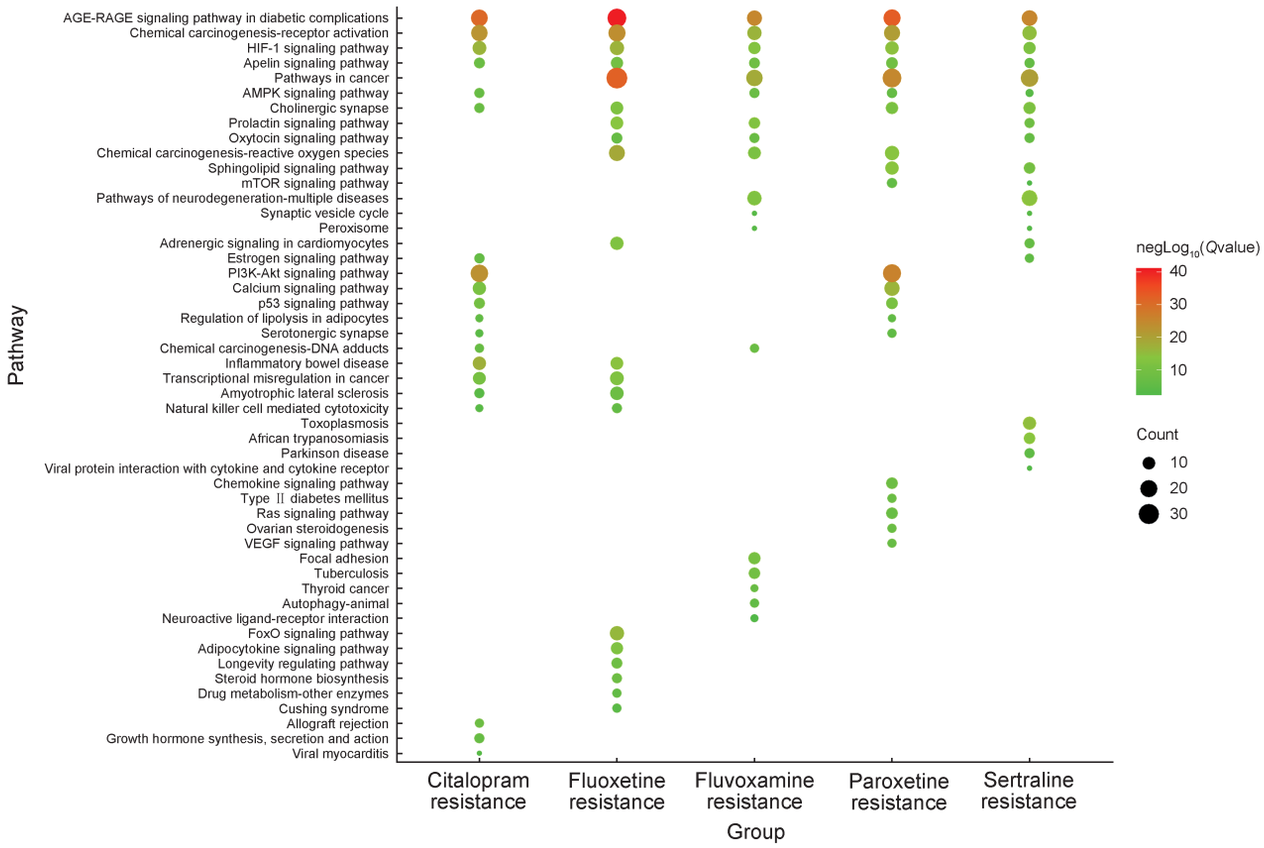

图4 逍遥散改善氟伏沙明、氟西汀、帕罗西汀、舍曲林和西酞普兰五个“SSRIs抵抗”的4条共同通路

Fig. 4 Four common pathways of Xiaoyao San on improving five "SSRIs resistance" including Fluvoxamine, Fluoxetine, Paroxetine, Sertraline, and Citalopram

逍遥散改善氟伏沙明、氟西汀、帕罗西汀、舍曲林和西酞普兰等五个“SSRIs抵抗”的4条共同通路（图4）。

2.6 “逍遥散-潜在靶点-通路-SSRIs抵抗”网络图

“逍遥散-潜在靶点-通路-SSRIs抵抗”网络图中节点指药物、靶点蛋白、通路和疾病，而连线则表示它们之间相互作用关系。由图可见，逍遥散各药味存在多种相互作用，同一中药对应不同的靶点和通路，不同靶点也可对应同一通路，形成复杂的作用网络，也体现了逍遥散可通过多成分、多靶点、多途径改善“SSRIs抵抗”（图5）。

2.7 分子对接结果

结合能＜0 kcal/mol时，认为分子与靶点自发结合并相互作用，且结合能越低，分子构象越稳定[6]。结合能＜−5.0 kJ/mol表明两者具有较好的结合性，且1 kcal/mol=4.182 kJ/mol。逍遥散核心活性成分与PPI网络中6个共有核心靶点BCL2（PDB ID：7ca4）、ESR1（PDB ID：1x7r）、NOS2（PDB ID：6jwn）、RELA（PDB ID：6nv2）、RXRA（PDB ID：6lb4）和STAT3（PDB ID：6njs）的结合能结果见表2。结果显示，β-谷甾醇、山奈酚、木犀草苷、异鼠李素、牵牛花素等核心成分与6个共有核心靶点均有较好的结合力。其中，β-谷甾醇与共有核心靶点的亲和力最强，具体结合情况见图6。

3 讨论与结论

选择性5-羟色胺再摄取抑制剂（SSRIs）是目前临床抗抑郁的一线药物。然而，现有的抗抑郁西药多是针对某一类靶点研制的，治疗机制单一，往往难以满足治疗需求。且近年来，越来越多的临床观察发现，SSRIs在治疗抑郁症方面存在耐受性[7]，且部分患者在SSRIs治疗后难以达到临床治愈标准，即部分抑郁患者出现“SSRIs抵抗”现象。临床上，医生和患者越来越倾向和接受联合用药的治疗方式。中药因其成分复杂多样，具有多靶点、多途径、毒副

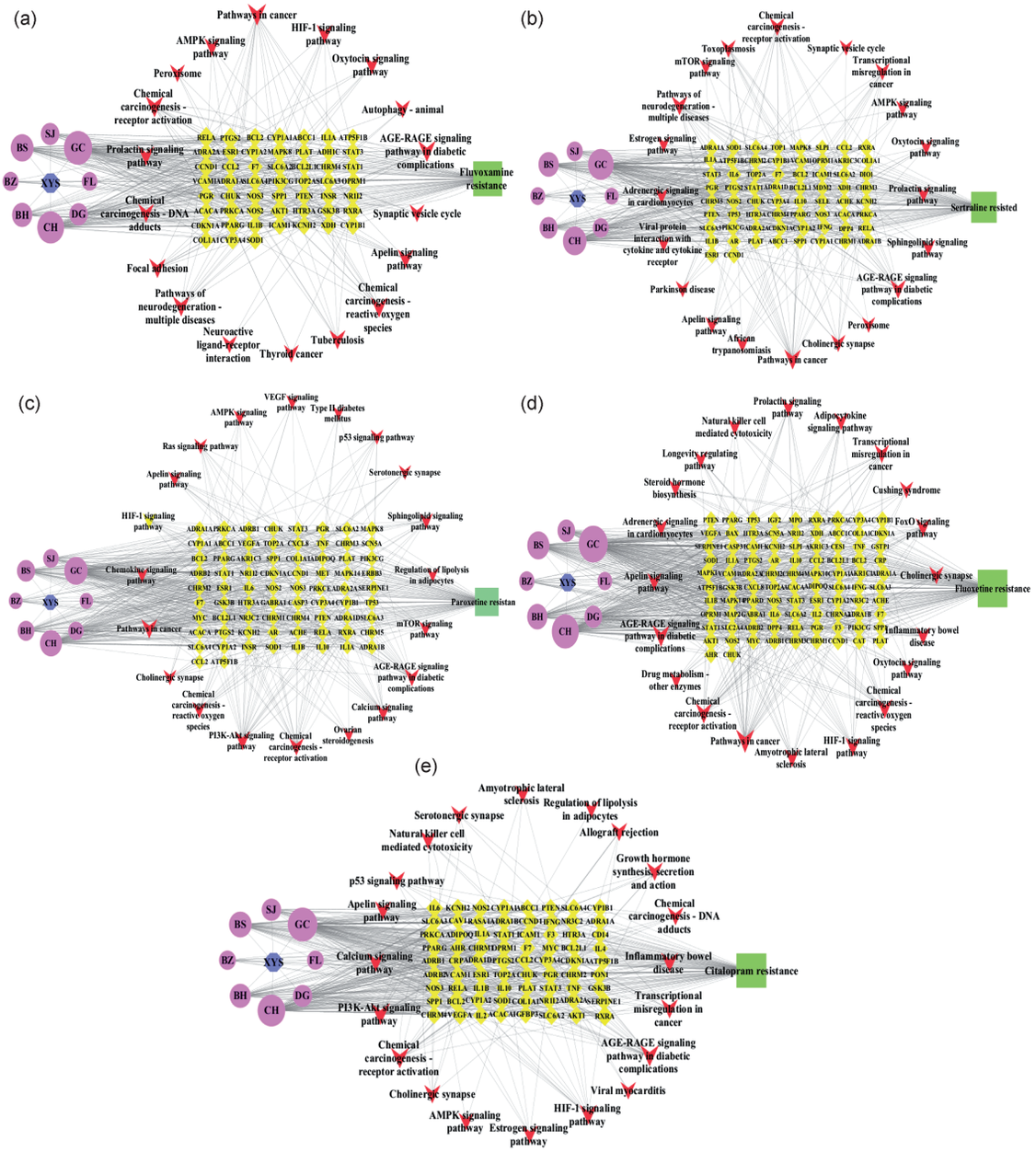

图5 “逍遥散-潜在靶点-通路-SSRIs抵抗”网络图

(a)氟伏沙明抵抗,(b)氟西汀抵抗,(c)帕罗西汀抵抗,(d)舍曲林抵抗,(e)西酞普兰抵抗。

Fig. 5 The network graph of "Xiaoyao San-potential targets-pathways-SSRIs resistance"

(a) Fluvoxamine resistance, (b) Fluoxetine resistance, (c) Paroxetine resistance, (d) Sertraline resistance, (e) Citalopram resistance.

作用小和整体调节等特点,在治疗抑郁症方面独具优势。因此,具有增效、减毒等优势的中、西药联用抗抑郁疗效显著,能显著提高患者的依从性,降低患者对抗抑郁药的抵抗性,提高患者生活质量,已被广泛应用于临床[4]。

临床数据表明,逍遥散联合西酞普兰治疗抑郁症的有效率明显高于单用西酞普兰,结果表明,逍遥散能增强西酞普兰药效,同时逆转患者的西酞普兰抵抗[8];加味逍遥散与氟伏沙明联用缓解了青少年抑郁症状,降低了患者自杀风险[9];在约30.56%的抑郁症患者中,氟西汀治疗效果不佳,而逍遥散联合氟西汀有助于提高患者对氟西汀的依从性,显著改善氟西汀治疗效果,且有助于改善焦虑情绪、睡眠质量等[10];逍遥散联合舍曲林治疗脑卒中后抑郁患者的汉密顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)评分显著低于单用舍曲林治疗[11];同样,帕罗西汀对36.7%的偏头痛共病

表2 逍遥散核心活性成分分别与PPI网络中确定的6个共有核心靶点的结合能

Table 2 The binding capacities of the core active ingredients of Xiaoyao San to each of the six shared core targets identified in the PPI network

核心活性成分	结合能/(kcal•mol^{-1})					
	BCL2	ESR1	NOS2	RELA	RXRA	STAT3
芍药苷(paeoniflorin)	−3.48	−3.86	−2.78	−2.8	−1.18	−0.27
β-谷甾醇(beta-sitosterol)	−6.23	−5.78	−5.46	−6.05	−6.4	−6.42
山柰酚(kaempferol)	−4.41	−3.97	−3.26	−5.04	−3.24	−2.48
木犀草苷(cynaroside)	−4.31	−4.73	−4.36	−3.97	−4.79	−3.35
异鼠李素(isorhamnetin)	−3.69	−4.02	−3.35	−3.78	−3.2	−2.04
牵牛花素(petunidin)	−4.44	−3.77	−3.17	−4.13	−3.12	−2.86
槲皮素(quercetin)	−4.37	−3.86	−3.44	−5.57	−3.95	−2.22

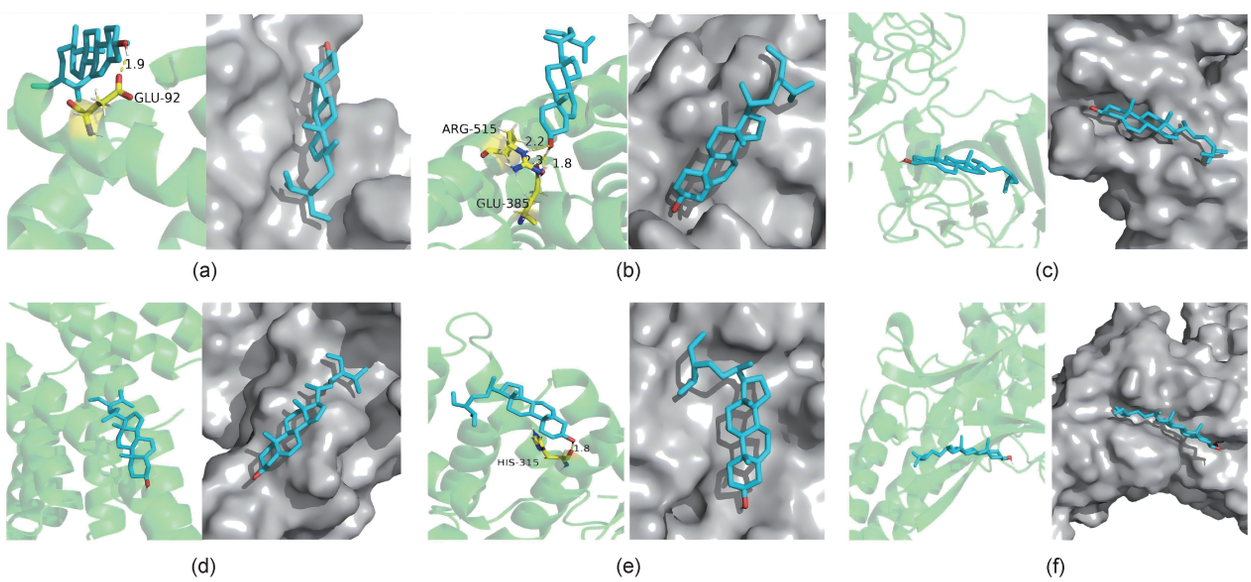

图6 逍遥散核心活性成分β-谷甾醇(beta-sitosterol)与BCL2(PDB ID:7ca4)、ESR1(PDB ID:1x7r)、NOS2(PDB ID:6jwn)、RELA(PDB ID:6nv2)、RXRA(PDB ID:6lb4)和STAT3(PDB ID:6njs)6个共有核心靶点的分子对接结果

Fig. 6 Molecular docking results of beta-sitosterol, the core active ingredient of Xiaoyao San, with six shared core targets, including BCL2 (PDB ID: 7ca4), ESR1 (PDB ID: 1x7r), NOS2 (PDB ID: 6jwn), RELA (PDB ID: 6nv2), RXRA (PDB ID: 6lb4) and STAT3 (PDB ID: 6njs)

抑郁患者无效,而逍遥散显著提高了帕罗西汀的治疗有效率[12]。此外,我们课题组前期关于逍遥类方联合帕罗西汀治疗抑郁症的Meta分析表明,逍遥散联合帕罗西汀抗抑郁具有增效、减毒之效,且效果优于帕罗西汀单用[13]。总的来说,逍遥散和五个SSRIs联用抗抑郁临床应用扎实,患者接受度高,但基础研究较为薄弱,联用的作用机制尚不明确,制约着临床合理、科学用药。新技术、新方法有助于我们认识联用的科学性和合理性,亦有助于系统、全面地阐释其作用机制。

基于生物信息学和多向药理学的网络药理学,从系统层次和生物网络的整体角度出发,解析药物及治疗对象之间的分子关联规律,并以大量数据为基础,通过数据挖掘系统全面地揭示药物靶点和药效学网络;同时,通过挖掘并整合药物与疾病的靶点,预测药物治疗疾病的机制。这种系统化、整体化的研究方法为中西药联合治疗抑郁症提供了新的路径和策略,强调了多靶点、多通路的作用机制[14]。本研究基于网络药理学揭示逍遥散改善氟伏沙明、氟西汀、帕罗西汀、舍曲林和西酞普兰等五个"SSRIs抵抗"的药效物质和作用机制。

结果表明,逍遥散通过121个有效成分改善五个"SSRIs抵抗"现象,其中核心活性成分包括芍药苷、β-谷甾醇、山柰酚、木犀草苷、异

鼠李素、牵牛花素、槲皮素等。芍药苷是白芍的主要有效成分;β-谷甾醇主要存在于白芍、当归、生姜中;山柰酚主要存在于白芍、柴胡、甘草中;木犀草苷主要存在于薄荷中;异鼠李素主要存在于柴胡、甘草中;牵牛花素主要存在于柴胡中;槲皮素主要存在于柴胡、甘草中。已有研究证明芍药苷能增加疼痛共病抑郁大鼠海马内脑源性神经营养因子[15]。β-谷甾醇的酯化衍生物及水杨酸酯衍生物可以进一步提升自身抗抑郁活性[16]。研究发现,异鼠李素可增强艾司西酞普兰的抗抑郁作用,增加脂多糖诱导的抑郁小鼠大脑皮层中Nrf2、BDNF和HO-1含量[17]。木犀草素可以通过调节大鼠海马以及前额叶皮层中甘油磷脂代谢缓解抑郁样行为[18]。山柰酚可以增强大脑皮层的抗氧化能力,并上调Akt/β-catenin级联的活性,从而诱发抗炎作用,进而改善慢性社会失败应激小鼠的抑郁样行为[19]。槲皮素可改善皮质酮释放因子诱导的大鼠焦虑和抑郁样行为[20]。研究结果表明,“SSRIs抵抗”涉及多个靶点和通路,而逍遥散通过多成分,调节相关的靶点和通路,进而改善“SSRIs抵抗”现象。本研究结果为进一步深入挖掘逍遥散联用SSRIs抗抑郁的药效物质提供了理论依据。

进一步,由“逍遥散-潜在靶点-通路-SSRIs抵抗”可视化网络图可知,逍遥散改善SSRIs抵抗的核心共有靶点有BCL2、ESR1、NOS2、RELA、RXRA和STAT3。临床研究发现,存在药物抵抗的患者的BCL2表达水平与普通抑郁症患者有明显差异[21]。抗抑郁药物可上调Bcl-2的表达,如氟西汀、吗氯贝胺以及非典型抗精神病药喹硫平[22-24]。这些药物已被批准用于治疗重度抑郁症(MDD)患者。这些发现提示BCL-2可作为改善“SSRIs抵抗”的潜在靶点;ESR1基因编码雌激素受体。研究发现,ESR1基因在绝经后妇女抑郁情绪的易感性中发挥重要作用[25];由NOS2(NO合酶2或诱导性NOS)驱动的一氧化氮(NO)过量产生可导致氧化应激增加,而NOS2的缺乏可减少慢性不可预测压力小鼠抑郁样和焦虑样行为[26];RELA已被认为是治疗抑郁症的关键基因[27];同样地,研究发现,STAT3参与的炎症反应介导了“氟西汀抵抗”作用[28]。本研究结果为后续以这些基因、靶点等为切入点,深入揭示逍遥散改善氟伏沙明、氟西汀、帕罗西汀、舍曲林和西酞普兰等“SSRIs抵抗”的生物学过程和作用机制提供了更丰富的信息和理论依据。

在作用通路方面,逍遥散主要通过AGE-RAGE信号通路、化学致癌-受体激活、阿佩林信号通路和HIF-1信号通路等通路改善“SSRIs抵抗”。阿佩林受体是G蛋白偶联受体家族A的成员,参与包括液体稳态、焦虑和抑郁[29]以及心血管和代谢紊乱等在内的一系列生理和病理功能。Apelin可通过保护神经元功能发挥抗抑郁作用[30]。Apelin-13可以通过激活ERK1/2信号通路缓解抑郁、增强记忆[31]。此外,Lee等[32]发现激活ERK有助于改善抑郁大鼠对抗抑郁药的耐药性。上述研究结果提示,靶向调节Apelin信号通路可有助于改善SSRIs耐药患者的症状。HIF-1信号通路在抑郁症发病机制和抗抑郁药物作用机制中发挥重要作用[33-34]。调节HIF-1通路以提高促进大脑磷酸肌酸水平,可作为一种潜在的改善抗抑郁药物抵抗的新策略[35]。本研究所发现的阿佩林信号通路和HIF-1信号通路为进一步深入揭示逍遥散改善氟伏沙明、氟西汀、帕罗西汀、舍曲林和西酞普兰等“SSRIs抵抗”的机制提供了依据,奠定了理论基础。

分子对接结果显示,芍药苷(paeoniflorin)、β-谷甾醇(beta-sitosterol)、山柰酚(kaempferol)、木犀草苷(cynaroside)、异鼠李素(isorhamnetin)、牵牛花素(petunidin)、槲皮素(quercetin)分别与PPI网络中确定的6个共有核心靶点BCL2(PDB ID:7ca4)、ESR1(PDB ID:1x7r)、NOS2(PDB ID:6jwn)、RELA(PDB ID:6nv2)、RXRA(PDB ID:6lb4)和STAT3(PDB ID:6njs)能自发结合并相互作用。其中,β-谷甾醇与BCL2、ESR1、NOS2、RELA、RXRA和STAT3具有很好的结合活性。β-谷甾醇作为四环三萜类化合物,其水杨酸酯衍生物可以提升自身抗抑郁活性[16]。分子对接结果显示,β-谷甾醇在逍遥散改善“SSRIs抵抗”中可能发挥着重要的作用,亦可能是中西药联用协同抗抑郁的潜在靶点,值得进一步的研究与探索。

在2020版《中国药典》[36]中，逍遥散类制剂的质控成分相对单一，常以芍药苷作为经典的含量检测指标。逍遥散多药味、多成分、多功效，寻找潜在的质量标志物对评价逍遥散质量具有重要意义。β-谷甾醇作为当归、白芍和生姜中的常见成分，具有抗炎，免疫调节，降低胆固醇、抗氧化等药理作用，亦可通过抑制坏死性凋亡，缓解抑郁[37]。这些药理作用与逍遥散在临床上的应用相契合，支持β-谷甾醇具有作为质控成分的潜力。虽然β-谷甾醇并不是逍遥散传统的特征成分，但结合其良好的生物活性及与核心靶点的高亲和力，β-谷甾醇的引入可能使逍遥散的质量控制更加科学化。如前所述，β-谷甾醇与共有核心靶点结合力最强，表明其可能为改善“SSRIs抵抗”发挥关键的药效作用。这为β-谷甾醇在逍遥散中的重要性提供了初步理论依据。

综上所述，逍遥散可以通过芍药苷、β-谷甾醇、山柰酚、木犀草苷、异鼠李素、牵牛花素、槲皮素等核心活性成分，作用于BCL2、ESR1、NOS2、RELA、RXRA和STAT3等靶点，以及AGE-RAGE信号通路、化学致癌-受体激活、阿佩林信号通路和HIF-1信号通路等通路，显著改善“SSRIs抵抗”。本研究综合应用网络药理学和分子对接技术，系统地、全局地揭示了逍遥散改善氟伏沙明、氟西汀、帕罗西汀、舍曲林和西酞普兰等“SSRIs抵抗”的核心活性成分、核心靶点、信号通路。研究结果首先从理论和生物信息的角度验证和支持临床上联合应用逍遥散和SSRIs抗抑郁的合理性和科学性；为进一步深入阐释中西药联用抗抑郁的作用机制及其多样性奠定了基础；为临床合理联合用药提供理论依据。

支持材料：支持材料附表S1：中英文对照；附表S2：逍遥散有效成分，见DOI：https://doi.org/10.13451/j.sxu.ns.2024165。

参考文献：

[1] OLIVA V, LIPPI M, PACI R, *et al*. Gastrointestinal Side Effects Associated with Antidepressant Treatments in Patients with Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2021, **109**: 110266. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2021.110266.

[2] CIPRIANI A, FURUKAWA T A, SALANTI G, *et al*. Comparative Efficacy and Acceptability of 21 Antidepressant Drugs for the Acute Treatment of Adults with Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Network Meta-analysis[J]. *Lancet*, 2018, **391**(10128): 1357-1366. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7.

[3] 武小玲, 王森岩, 赵思俊, 等. 选择性5-羟色胺再摄取抑制剂联合用药治疗难治性抑郁症研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2022, **36**(10): 776-783. DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2022.10.007.
WU X L, WANG S Y, ZHAO S J, *et al*. Research Progress in Applications of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Combined with other Medicines in Treatment-resistant Depression[J]. *Chin J Pharmacol Toxicol*, 2022, **36**(10): 776-783. DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2022.10.007.

[4] 李孟宇. 基于肠道菌群和代谢组学技术探讨CUMS大鼠对帕罗西汀应答与非应答生物学特征[D]. 太原: 山西大学, 2023. DOI: 10.27284/d.cnki.gsxiu.2023.000523.
LI M Y. Microbiome and Metabolomics Integrally Explore the Biological Characteristic of Responsive and Non-responsive of CUMS Rats to Paroxetine[D]. Taiyuan: Shanxi University, 2023. DOI: 10.27284/d.cnki.gsxiu.2023.000523.

[5] 杨欣怡, 戴国梁, 陈闪闪, 等. 交泰丸与氟西汀在CUMS抑郁模型大鼠体内的药动学相互作用特征研究[J]. 中国中药杂志, 2022, **47**(18): 5079-5087. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20220606.501.
YANG X Y, DAI G L, CHEN S S, *et al*. Pharmacokinetic Interaction of Jiaotai Pills and Fluoxetine in Rats with CUMS-induced Depression[J]. *China J Chin Mater Med*, 2022, **47**(18): 5079-5087. DOI: 10.19540/j. cnki.cjcmm.20220606.501.

[6] 曾玉, 韩瑞婷, 周庆伟. 基于网络药理学与分子对接技术探讨痰热清注射液治疗急性肺损伤的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2021, **46**(15): 3960-3969. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20210406.402.
ZENG Y, HAN R T, ZHOU Q W. Mechanism of Tanreqing Injection in Treatment of Acute Lung Injury Based on Network Pharmacology and Molecular Docking[J]. *China J Chin Mater Med*, 2021, **46**(15): 3960-3969. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20210406.402.

[7] CIPRIANI A, ZHOU X Y, DEL GIOVANE C, *et al*. Comparative Efficacy and Tolerability of Antidepressants for Major Depressive Disorder in Children and Adolescents: a Network Meta-analysis[J]. *Lancet*, 2016, **388**(10047): 881-890. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30385-3.

[8] 夏小玉, 谭新宇, 王德军, 等. 逍遥散联合草酸艾司西肽普兰片治疗抑郁症疗效观察[J]. 中国医药导报, 2011, **8**(24): 71. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7210.2011.24.029.
XIA X Y, TAN X Y, WANG D J, *et al*. The Efficacy Observation of Xiaoyaosan Combined with Escitalopram in the Treatment of Depression[J]. *China Med Her*, 2011, **8**(24): 71. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7210.2011.24.029.

[9] 吴乔, 申璎, 刘小军, 等. 加味逍遥散联合氟伏沙明对青少年抑郁症的疗效分析[J]. 今日药学, 2023, **33**(5): 373-375. DOI: 10.12048/j.issn.1674-229X.2023.05.010.
WU Q, SHEN Y, LIU X J, *et al*. Clinical Efficacy of Modified Xiaoyao Powder Combined with Fluvoxamine in Treating Adolescent Depression[J]. *Pharm Today*, 2023, **33**(5): 373-375. DOI: 10.12048/j.issn.1674-229X.2023.05.010.

[10] 袁金敏, 裴清华, 曲淼, 等. 逍遥散加味方治疗肝郁脾虚型抑郁症的临床效果[J]. 中国医药导报, 2022, **19**(28): 7-10. DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.2022.28.01.
YUAN J M, PEI Q H, QU M, *et al*. Clinical Effect of Jiawei Xiaoyao Powder in the Treatment of Depression with Liver Stagnation and Spleen Deficiency[J]. *China Med Her*, 2022, **19**(28): 7-10. DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.2022.28.01.

[11] 杨雪, 苏和平, 杨浩峰. 逍遥散联合舍曲林对脑卒中后抑郁患者的临床疗效及机制[J]. 世界中医药, 2018, **13**(1): 60-63. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.01.014.
YANG X, SU H P, YANG H F. Discussion on Clinical Efficacy of Xiaoyao Powder Combined with Sertralin in the Patients with Post-stroke Depression and Its Mechanism[J]. *World Chin Med*, 2018, **13**(1): 60-63. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.01.014.

[12] 张梦, 汪美霞, 赵倩, 等. 基于TCD探讨逍遥散联合帕罗西汀片治疗肝郁血虚型偏头痛与抑郁共病的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, **29**(2): 113-118. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20230195.
ZHANG M, WANG M X, ZHAO Q, *et al*. Clinical Efficacy of Xiaoyaosan Combined with Paroxetine Tablets in Treatment of Migraine with Liver Depression and Blood Deficiency Syndrome and Depression Based on Transcranial Doppler[J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2023, **29**(02): 113-118. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20230195.

[13] 刘晓节, 刘欢乐, 卫拂晓, 等. 逍遥类方联合帕罗西汀治疗抑郁症的Meta分析[J]. 药物评价研究, 2022, **45**(1): 132-143. DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.01.017.
LIU X J, LIU H L, WEI F X, *et al*. Meta-analysis of Xiaoyao Prescriptions Combined with Paroxetine in Treatment of Depression[J]. *Drug Eval Res*, 2022, **45**(1): 132-143. DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.01.017.

[14] 高文分, 吴凡, 朱朋艳, 等. 基于网络药理学和实验研究Jolkinolide B治疗结肠肿瘤的作用机制[J]. 天然产物研究与开发, 2023, **35**(3): 497-508. DOI: 10.16333/j.1001-6880.2023.3.016.
GAO W F, WU F, ZHU P Y, *et al*. Mechanism of jolkinolide B in Treatment of Carcinoma of Colon Based on Networkpharmacology and Experiment[J]. *Nat Prod Res Dev*, 2023, **35**(3): 497-508. DOI: 10.16333/j.1001-6880.2023.3.016.

[15] 谢晓燕, 张娟, 向勇, 等. 芍药苷可逆转疼痛共病抑郁大鼠海马内脑源性神经营养因子含量的减少[J]. 中华中医药学刊, 2022, **40**(12): 181-185+308. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2022.12.038.
XIE X Y, ZHANG J, XIANG Y, *et al*. Paeoniflorin Reversed Reduction of BDNF in Hippocampus of Pain-comorbidity Depression Rats[J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2022, **40**(12): 181-185+308. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2022.12.038.

[16] 刘晓峰, 曹馨元, 尹永霞, 等. 百花花楸果中β-谷甾醇及其衍生物的制备及抗抑郁活性研究[J]. 中国药房, 2021, **32**(1): 64-70. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.01.12.
LIU X F, CAO X Y, YIN Y X, *et al*. Preparation and Antidepressant Activity Study of B-sitosterol and Its Derivatives from the Fruit of *Sorbus pohuashanensis*[J]. *China Pharm*, 2021, **32**(1): 64-70. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.01.12.

[17] GAMMOH O, QNAIS E Y, ATHAMNEH R Y, *et al*. Unraveling the Potential of Isorhamnetin as an Adjuvant in Depression Treatment with Escitalopram[J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2023, **45**(9): 7668-7679. DOI: 10.3390/cimb45090484.

[18] WU X F, XU H F, ZENG N X, *et al*. Luteolin Alleviates Depression-like Behavior by Modulating Glycerophospholipid Metabolism in the Hippocampus and Prefrontal Cortex of LOD Rats[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, **30**(3): e14455. DOI: 10.1111/cns.14455.

[19] GAO W Q, WANG W, PENG Y, *et al*. Antidepressive Effects of Kaempferol Mediated by Reduction of Oxidative Stress, Proinflammatory Cytokines and Up-regulation of AKT/B-catenin Cascade[J]. *Metab Brain Dis*, 2019, **34**(2): 485-494. DOI: 10.1007/s11011-019-0389-5.

[20] BHUTADA P, MUNDHADA Y, BANSOD K, *et al*. Reversal by Quercetin of Corticotrophin Releasing Factor Induced Anxiety- and Depression-like Effect in Mice [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2010, **34**(6): 955-960. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2010.04.025.

[21] 洪武, 胡莺燕, 李则挚, 等. 难治性抑郁症治疗前后外

周血白细胞Bcl-2mRNA表达研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2012, **38**(11): 656−661. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2012.11.004.
HONG W, HU Y Y, LI Z Z, *et al*. The Study on the Effects of Antidepressants Treatment on the mRNA Expression of B-cell Lymphoma Leukemia-2 in Peripheral Leucodyte from Patients with Treatment-resistant Depression[J]. *Chin J Nerv Ment Dis*, 2012, **38**(11): 656−661. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2012.11.004.

[22] CHIOU S H, CHEN S J, PENG C H, *et al*. Fluoxetine Up-regulates Expression of Cellular FLICE-inhibitory Protein and Inhibits LPS-induced Apoptosis in Hippocampus-derived Neural Stem Cell[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, **343**(2): 391−400. DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.02.180.

[23] CHIOU S H, KU H H, TSAI T H, *et al*. Moclobemide Upregulated Bcl-2 Expression and Induced Neural Stem Cell Differentiation into Serotoninergic Neuron via Extracellular-regulated Kinase Pathway[J]. *Br J Pharmacol*, 2006, **148**(5): 587−598. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706766.

[24] HE J, LUO H M, YAN B, *et al*. Beneficial Effects of Quetiapine in a Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2009, **30**(8): 1205−1216. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.11.001.

[25] RÓŻYCKA A, SŁOPIEŃ R, SŁOPIEŃ A, *et al*. The MAOA, COMT, MTHFR and *ESR1* Gene Polymorphisms are Associated with the Risk of Depression in Menopausal Women[J]. *Maturitas*, 2016, **84**: 42−54. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.10.011.

[26] INSERRA A, CHOO J M, LEWIS M D, *et al*. Mice Lacking Casp1, Ifngr and Nos2 Genes Exhibit Altered Depressive- and Anxiety-like Behaviour, and Gut Microbiome Composition[J]. *Sci Rep*, 2019, **9**(1): 6456. DOI: 10.1038/s41598-018-38055-8.

[27] SHI Y C, CHEN D, MA S S, *et al*. Identification of Potential Biomarkers of Depression and Network Pharmacology Approach to Investigate the Mechanism of Key Genes and Therapeutic Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Depression[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, **2021**: 2165632. DOI: 10.1155/2021/2165632.

[28] ALMUTABAGANI L F, ALMANQOUR R A, ALSABHAN J F, *et al*. Inflammation and Treatment-resistant Depression from Clinical to Animal Study: a Possible Link? [J]. *Neurol Int*, 2023, **15**(1): 100−120. DOI: 10.3390/neurolint15010009.

[29] HU G H, WANG Z, ZHANG R M, *et al*. The Role of Apelin/Apelin Receptor in Energy Metabolism and Water Homeostasis: A Comprehensive Narrative Review [J]. *Front Physiol*, 2021, **12**: 632886. DOI: 10.3389/fphys.2021.632886.

[30] HU S, HE L, CHEN B, *et al*. Apelin-13 Attenuates Depressive-like Behaviors Induced by Chronic Unpredictable Mild Stress *via* Activating AMPK/PGC-1α/FNDC5/BDNF Pathway[J]. *Peptides*, 2022, **156**: 170847. DOI: 10.1016/j.peptides.2022.170847.

[31] LI E, DENG H F, WANG B, *et al*. Apelin-13 Exerts Antidepressant-like and Recognition Memory Improving Activities in Stressed Rats[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2016, **26**(3): 420−430. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2016.01.007.

[32] LEE C W, CHEN Y J, WU H F, *et al*. Ketamine Ameliorates Severe Traumatic Event-induced Antidepressant-resistant Depression in a Rat Model through ERK Activation[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2019, **93**: 102−113. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2019.03.015.

[33] TANG Y H, SU H, WANG H Z, *et al*. The Effect and Mechanism of Jiao-Tai-wan in the Treatment of Diabetes Mellitus with Depression Based on Network Pharmacology and Experimental Analysis[J]. *Mol Med*, 2021, **27**(1): 154. DOI: 10.1186/s10020-021-00414-z.

[34] 卫拂晓, 刘欢乐, 范毓慧, 等. 基于网络药理学探讨逍遥散"异病同治"抑郁症、乳腺增生和功能性消化不良的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2021, **46**(16): 4230−4237. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20210520.702.
WEI F X, LIU H L, FAN Y H, *et al*. Mechanism of Xiaoyao San in Treatment of Depression, Breast Hyperplasia, and Functional Dyspepsia Based on Network Pharmacology[J]. *China J Chin Mater Med*, 2021, **46**(16): 4230−4237. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20210520.702.

[35] KANG I, KONDO D, KIM J, *et al*. Elevating the Level of Hypoxia Inducible Factor may be a New Potential Target for the Treatment of Depression[J]. *Med Hypotheses*, 2021, **146**: 110398. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110398.

[36] 国家药典委员会. 中国药典[S]. 一部, 2020.
Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China[S]. Volume I, 2020.

[37] JIAO H Y, FAN Y L, GONG A M, *et al*. Xiaoyaosan Ameliorates CUMS-induced Depressive-like and Anorexia Behaviors in Mice via Necroptosis Related Cellular Senescence in Hypothalamus[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, **318**: 116938. DOI: 10.1016/j.jep.2023.116938.