

基于网络药理学及分子对接技术分析三仁汤治疗抑郁症作用机制

张贵雄¹, 郭海虹¹, 卢瑶¹, 高正华¹, 康雪笛¹, 万海萍¹, 林松俊^{1,2}

1. 广州中医药大学第四临床医学院, 广东 深圳 518033; 2. 深圳市中医院, 广东 深圳 518033

[摘要] 目的: 通过网络药理学及分子对接技术分析三仁汤治疗抑郁症作用机制。方法: 利用本草组鉴 (Herb) 数据库及 BATMAN-TCM 数据库检索三仁汤活性成分及靶点; 利用人类基因数据库 (GeneCards)、在线人类孟德尔遗传 (OMIM) 数据库、药物靶标数据库 (TTD) 查找疾病靶点; 借助 STRING 数据库及 Cytoscape3.9.1 软件构建药物活性成分-交集靶点网络, 进行蛋白质相互作用 (PPI) 网络分析; 再利用 DAVID 数据库对交集靶点进行基因本体 (GO) 功能及京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析; 利用 cytoscape3.9.1 筛选出核心靶点; 并对主要活性成分及核心靶点进行分子对接验证。结果: 筛选得到三仁汤有效成分 189 个, 对应靶点 902 个, 与抑郁症疾病靶点 17 988 个取交集, 获得交集靶点 146 个。获得主要活性成分为前通脱木甙配基 A2、雪松醇和肉豆蔻醚等。核心靶点包括甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 (AKT1)、肿瘤坏死因子 (TNF)、表皮生长因子受体 (ESFR) 和连环蛋白 β 1 (CTNNB1) 等。GO 分析提示主要参与蛋白质磷酸化、磷酸化等生物学过程。KEGG 分析主要涉及神经活性配体-受体相互作用、癌症相关通路和环磷酸腺苷 (cAMP) 信号通路等。分子对接验证显示主要活性成分与关键靶点分子对接结合能均 < -5 kcal/mol。结论: 三仁汤可能通过前通脱木甙配基 A2、雪松醇和肉豆蔻醚, 作用于 GAPDH、AKT1、TNF、EGFR、CTNNB1 等靶点, 调控癌症相关通路、cAMP 信号通路等治疗抑郁症。

[关键词] 抑郁症; 三仁汤; 网络药理学; 分子对接; 作用机制

[中图分类号] R285.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2026) 01-0168-07

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2026.01.029

Analysis of the Mechanism of Action of Sanren Decoction in Treating Depression Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology

ZHANG Guixiong¹, GUO Haihong¹, LU Yao¹, GAO Zhenghua¹,
KANG Xuedi¹, WAN Haiping¹, LIN Songjun^{1,2}

1. The Fourth Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen Guangdong 518033, China; 2. Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital, Shenzhen Guangdong 518033, China

Abstract: **Objective:** To analyze the mechanism of action of Sanren Decoction in treating depression by network pharmacology and molecular docking technology. **Methods:** The active ingredients and targets of Sanren Decoction were retrieved from the HERB database and BATMAN-TCM database. Disease targets were searched in the GeneCards database, Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) database, and Therapeutic Target Database (TTD). With the help of the STRING database and Cytoscape 3.9.1 software, the medicine active ingredient-intersection target network was constructed, and protein-protein interaction (PPI) network analysis was conducted. The DAVID database was used to perform Gene Ontology (GO) functional enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis on the intersection targets. Cytoscape 3.9.1 was applied to screen core targets, and

[收稿日期] 2025-05-30

[修回日期] 2025-12-22

[基金项目] 深圳市“医疗卫生三名工程”项目资助 (SZZYSM202111011)

[作者简介] 张贵雄 (1998-), 男, 在读硕士研究生。

[通信作者] 林松俊 (1976-), 男, 教授, 主任医师。

molecular docking verification was carried out for the main active ingredients and core targets. **Results:** A total of 189 active ingredients of Sanren Decoction were screened out, corresponding to 902 targets. By taking the intersection with 17 988 depression-related disease targets, 146 intersection targets were obtained. The main active ingredients included propapyriogenin A2, cedrol, and myristicin. The core targets included glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH), AKT serine/threonine-protein kinase (AKT1), tumor necrosis factor (TNF), epidermal growth factor receptor (EGFR), and catenin beta 1 (CTNNB1). GO analysis suggested that the intersection targets were mainly involved in biological processes such as protein phosphorylation and phosphorylation. KEGG analysis showed that the relevant signaling pathways mainly included neuroactive ligand-receptor interaction, cancer-related pathways, and cAMP signaling pathway. Molecular docking verification indicated that the binding energies of the main active ingredients to the key targets were all lower than -5 kcal/mol. **Conclusion:** Sanren Decoction may treat depression by regulating cancer-related pathways, cAMP signaling pathway, and other related pathways through propapyriogenin A2, cedrol, and myristicin acting on targets such as GAPDH, AKT1, TNF, EGFR, and CTNNB1.

Keywords: Depression; Sanren Decoction; Network pharmacology; Molecular docking; Mechanism of action

抑郁症是一种主要以情绪低落、兴趣减退、愉快感下降、记忆力下降等为主要临床表现的精神类疾病,严重影响患者的生活质量,并且具有较高的致死率和致残率^[1]。造成患者死亡的原因包括自杀和其他原因,其他原因即对其他疾病的易感性,如心血管疾病和中风,造成了严重的社会负担^[2]。严重的抑郁症其躯体性症状会比较明显,治疗上也更加困难。目前现代医学治疗抑郁症的治疗方式主要包括药物治疗、心理治疗和其他非药物治疗,如重复经颅磁刺激(rTMS)和迷走神经刺激(VNS)等^[3],其中药物治疗往往会引起许多的不良反应。抑郁症可归属于中医学郁证、百合病范畴^[4]。多是由于情绪紧张、压力过大等因素引起,肝失调达、气机不畅是其基本病机。由于肝气郁结,肝郁乘脾,脾失健运,水液代谢失衡,进而全身脏腑功能失调。正如元代医家朱丹溪提出气、血、痰、火、食、湿六郁理论,指出郁证不仅仅只是气郁,气不行则血瘀,气郁日久可化火,同样气不行也可影响水液代谢,产生痰郁、食郁、湿郁。三仁汤出自清代名医吴鞠通《温病条辨》,是治疗湿温初起,邪在气分,湿重于热的主要方剂^[5]。原方由苦杏仁、白蔻仁、薏苡仁、滑石、通草、竹叶、厚朴、半夏组成,通过宣上、畅中、渗下,使湿邪从三焦分消走泄,具有宣畅气机、清利湿热的功效^[6]。现代研究表明三仁汤可用于治疗湿热蕴结所致的慢性胃炎、肾病综合征、代谢相关

脂肪性肝病等。本研究利用网络药理学和分子对接技术分析三仁汤治疗抑郁症的作用机制。

1 资料与方法

1.1 三仁汤活性成分及靶点筛选 借助本草组鉴(Herb)数据库、BATMAN-TCM数据库对三仁汤中苦杏仁、白豆蔻、薏苡仁、厚朴、半夏、通草、竹叶、滑石8种药物的全部化学成分进行筛选并搜索候选有效成分的靶点,将收集到的靶点导入Swiss target prediction数据库中,将Herb中筛选出药物的靶点信息在Herb数据库中进行查重,筛选相对分子质量≤500,有pubchemID的,再通过pubchem数据库用lipinski 5项原则, milogp≤5, nohnh≤5, noh≤10, 筛选出主要成分;使用smile号通过swissadme筛选口服利用度高(GI absorption high), lipinski, Ghose, veber, Egan, Muegge中3个以上(yes)即1/0均为yes, 2为no,然后通过Swiss target prediction预测相应成分的靶点信息,去除probability为0的靶点,将所有靶点信息汇总获得三仁汤全部药物的靶点信息。

1.2 疾病靶点筛选及交集靶点获取 利用人类基因数据库(GeneCards)、在线人类孟德尔遗传(OMIM)数据库、药物靶标数据库(TTD)查找疾病靶点,与三仁汤活性成分相应靶点取交集,获得三仁汤治疗抑郁症的作用靶点,并绘制韦恩图。

1.3 “药物-活性成分-疾病-靶点”网络构建和关键靶点筛选 将交集靶点数据导入CytoScape软件中,

以获取“药物-活性成分-疾病-靶点”的相互作用网络,并借助Cytoscape 3.9.1软件中CytoNCA插件进行分析,节点的度值表示节点之间相互联系的数量度值越大,表示这个节点越有可能是关键靶点。获取三仁汤与抑郁症的共有靶点,并将所有的共有靶点导入STRING数据库中,从而构建蛋白质互作(PPI)网络,将单个节点去掉,从中筛选得到关键靶点。

1.4 基因本体(GO)功能注释和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析 将交集靶点导入David数据库,设置标识符为“OFFICIAL GENE SYMBOL”,目标物种选择人类“Homo Sapiens”,其余参数设置保持默认,进行分析,获得包含生物过程(BP)、细胞组分(CC)、分子功能(MF)的GO分析结果以及相关信号通路数据。从GO分析结果中选取BP、CC、MF中P值排名前10的数据,KEGG分析结果中排名前25的数据进行可视化分析。

1.5 分子对接验证 选取度值排名前3的活性成分与度值排名前5的核心靶点进行分子对接。通过pubchem数据库查找关键活性成分,下载小分子配体的sdf文件,再使用chem3D15.0小分子配体进行能量优化并输出其mol2文件。使用UniProt数据库获取受体的PDB编号,导入PDB数据库后,查询下载相应受体结构文件再使用PyMol软件将蛋白受体复合体内的蛋白受体配体和水分子全部去除。再使用Autodock加入极性氢原子,加载干净的蛋白质和能量优化的化合物(小分子配体),并用Autodock Vina进行分子对接,最后使用PyMol软件对分子对接结果进行可视化。

2 结果

2.1 三仁汤活性成分及对应靶点 共筛选出三仁汤活性成分189个,其中苦杏仁12个,通草1个,白豆蔻11个,半夏78个,薏苡仁13个,厚朴74个,滑石0个,竹叶0个。获得三仁汤对应靶点902个。

2.2 疾病靶点及交集靶点 筛选出与抑郁症相关的靶点18 043个,其中OMIM数据库3个, GeneCards数据库17 947个,TTD数据库93个,去除重复后得到抑郁症共有靶点17 988个。三仁汤有效活性成分靶点与抑郁症共有靶点取交集得到776个交集靶点,见图1。经拓扑分析筛选后得到核心靶点基因146个,见图2。

2.3 有效活性成分与关键靶点 根据度值排序,获得前通脱木甙配基A2、雪松醇和肉豆蔻醚3个核心成分,见表1。通过STRING数据库构建的PPI网络排名前10的关键靶点为甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)、丝氨酸/苏氨酸激酶1(AKT1)、肿瘤坏死因子(TNF)、肉瘤基因(SRC)、白蛋白(ALB)、表皮生长因子受体(EGFR)、 β -连环蛋白基因(CTNNB1)、信号转导和转录激活因子3(STAT3)、热休克蛋白(HSP)90- α (HSP90AA1)、B细胞淋巴瘤2基因(BCL2),见表2。

2.4 GO功能与KEGG通路富集分析 GO分析BP共获得1 389项,主要涵盖对蛋白质磷酸化、磷酸化、对外来刺激的反应、G蛋白偶联受体信号通路、偶联环核苷酸第二信使以及炎症反应等;CC富集了161项,涉及等离子体膜、胞质、树突、突触和细胞质等;MF富集了406项,包括AKT活性、三磷酸腺苷(ATP)结合能力、蛋白丝氨酸激酶活性、蛋白激酶活性等。挑选各项排名前10的结果进行可视化,见图3。共富集了2 139条KEGG通路,主要涉及神经活性配体-受体相互作用、癌症相关通路、环磷酸腺苷(cAMP)信号通路、血脂和动脉粥样硬化、钙信号通路、缺氧诱导因子-1(HIF-1)信号通路、晚期糖基化终末产物-受体(AGE-RAGE)信号通路在糖尿病并发症中的作用、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路、前列腺癌、细胞凋亡等。选择前25个结果进行可视化分析,见图4。

2.5 分子对接结果 核心成分前通脱木甙配基A2、雪松醇、肉豆蔻醚与关键靶点GAPDH、AKT1、TNF、EGFR、CTNNB1分子对接结合能均 <-5 kcal/mol,见表3。其中,CTNNB1与前通脱木甙配基A2结合效果最佳,对其中部分结果进行可视化,见图5。

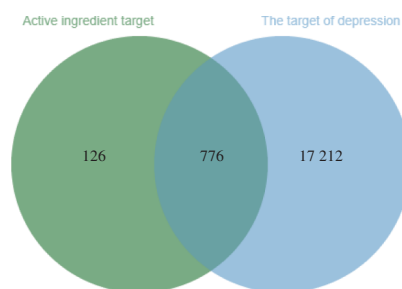


图1 交集靶点韦恩图

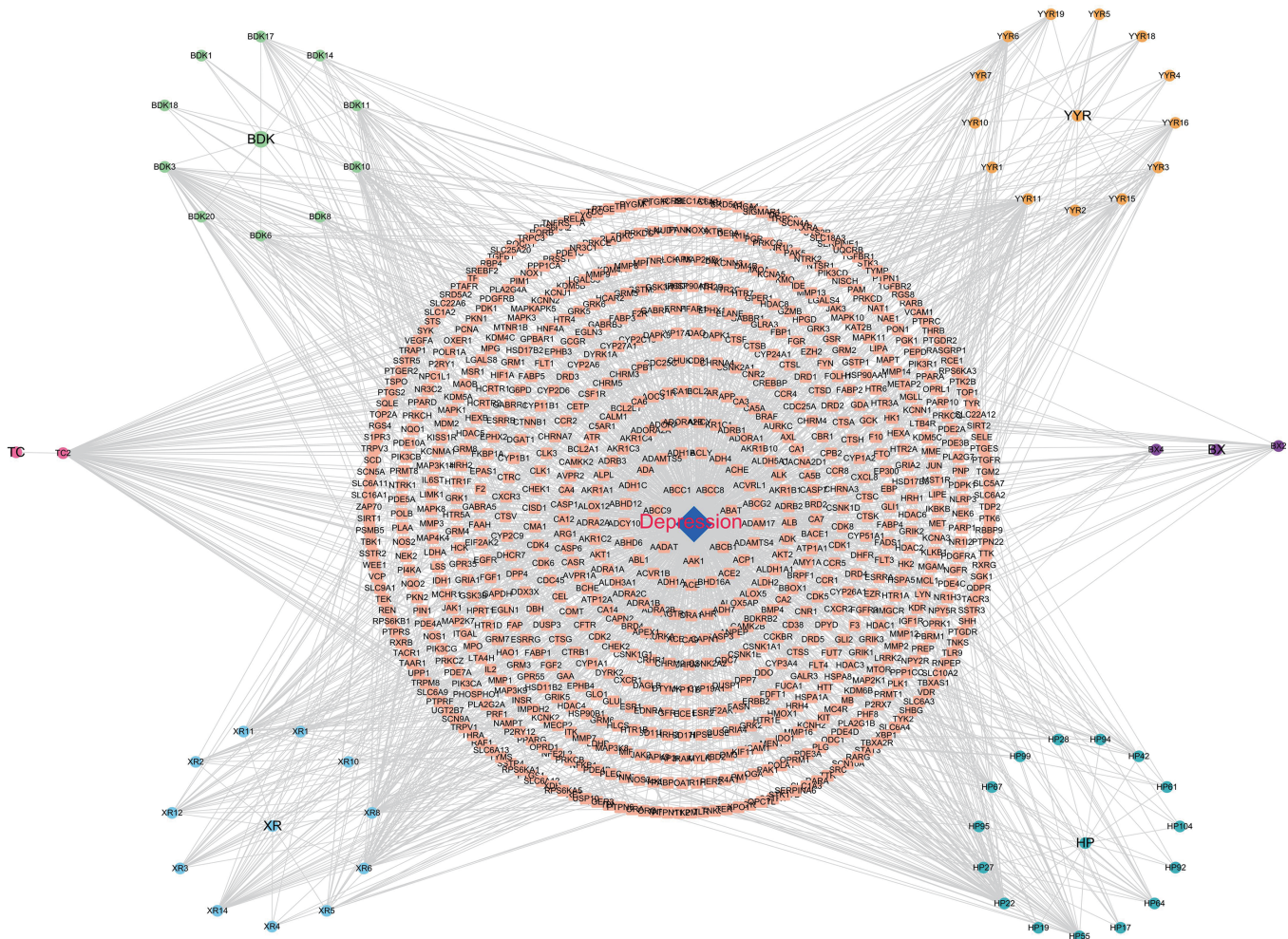


图2 “药物-活性成分-疾病-靶点”网络图

表1 三仁汤关键活性成分

编号	英文名称	中文名称	度值
TC2	Propapyriogenin A2	前通脱木甙配基 A2	86
HP22	Cedrol	雪松醇	85
XR6	Myristicin	肉豆蔻醚	49

表2 三仁汤治疗抑郁症关键靶点

靶点名称	中文全称	度值
GAPDH	甘油醛-3-磷酸脱氢酶	328
AKT1	丝氨酸/苏氨酸激酶 1	326
TNF	肿瘤坏死因子	296
SRC	肉瘤基因	290
ALB	白蛋白基因	271
EGFR	表皮生长因子受体	252
CTNNB1	β-连环蛋白基因	247
STAT3	信号转导与转录激活因子 3	243
HSP90AA1	热休克蛋白 90-αA1	236
BCL2	B 淋巴细胞瘤-2 基因	229

3 讨论

抑郁症可归属于中医郁病、百合病范畴，与肝、脾、心、肾等密切相关。肝主疏泄、调畅情志，全身气机的调畅均有赖于肝主疏泄。脾主运化，运化水谷精微和水液，脾气虚弱运化功能减退，水液代谢失调。心主血脉，藏神，血脉通利，心神得养则精神充沛。肾藏精，精舍志，并且肾主骨生髓，脑为元神之府有赖于肾精的充养。其中肝、脾、肾、心均参与人体水液代谢过程，正如《黄帝内经》描述水液代谢过程“饮入于胃，游溢精气，上输于脾，脾气散精，上归于肺，通调水道，下输膀胱，水精四布，五经并行，合于四时五脏阴阳，揆度以为常也”。金元四大家朱震亨认为郁病的发生是以气郁为先，提出“六郁学说”；郁病的发生与情志因素关系密切^[7]，肝气不疏，气机不畅，影响脾胃运化功能，运化失司，湿浊内生；肝气郁结影响肺主气功能，

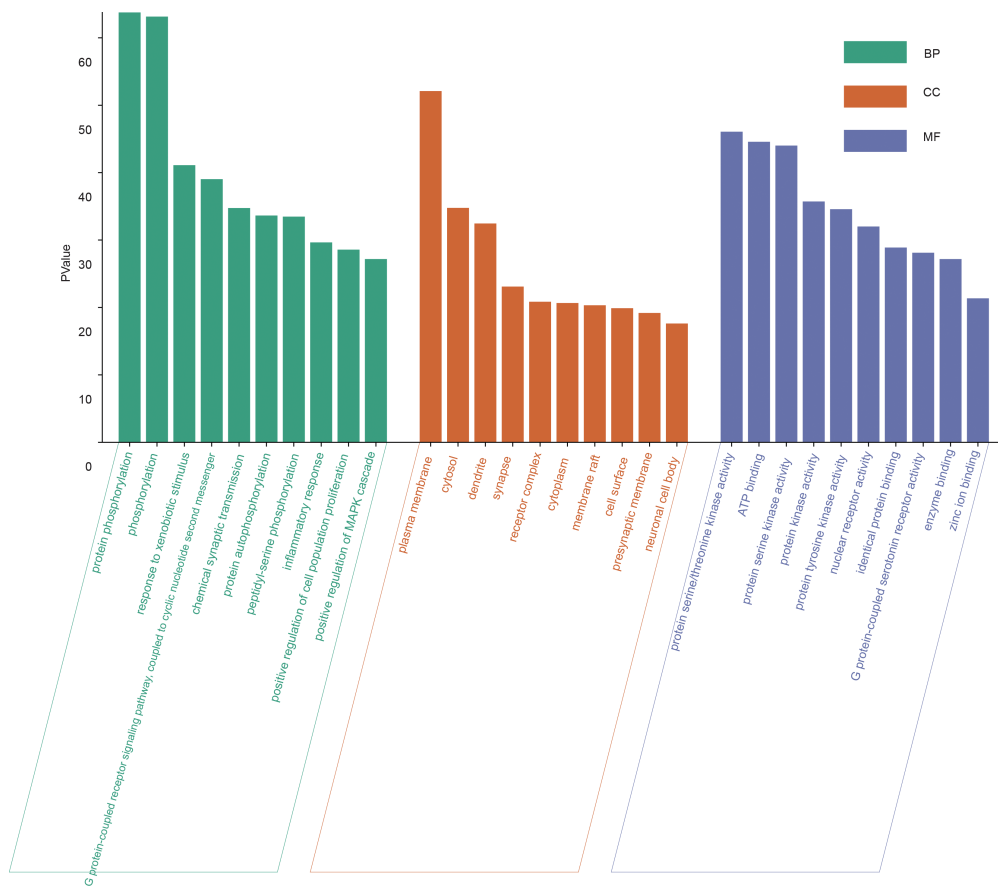
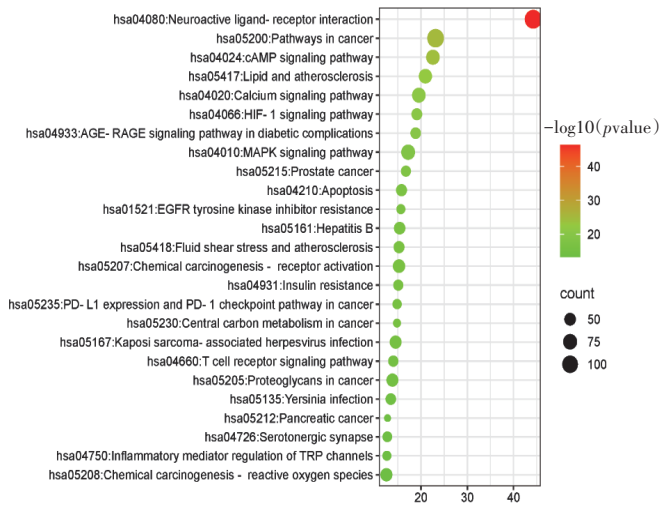


图3 GO功能富集分析



注：在KEGG图示中，气泡的大小表示该信号通路中富集的基因数量，而颜色的深浅（越接近红色）反映了该通路富集的显著性水平。颜色越红，表明该通路的重要性和显著性越高。

图4 KEGG通路富集分析

表3 关键活性成分与核心靶点对接结合能 kcal/mol					
活性成分	GAPDH	AKT1	TNF	EGFR	CTNNB1
Propapyriogenin A2	-9.8	-7.0	-7.0	-9.0	-10.8
Cedrol	-7.4	-5.9	-7.3	-6.5	-6.9
Myristicin	-6.2	-5.1	-6.4	-5.4	-5.5

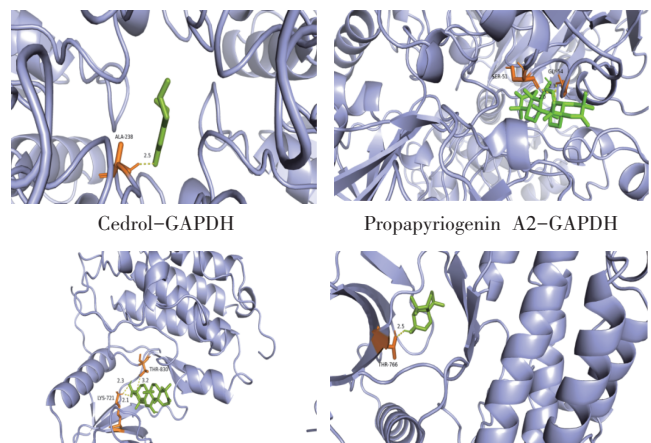


图5 分子对接图

肺主通调水道，水道不通，水湿由此产生，日久郁而化热，湿热自生。三仁汤是吴鞠通创立的治疗湿温初起，湿重于热的代表方剂^[8]。方中以苦杏仁、白豆蔻、薏苡仁为君药，其中苦杏仁性苦微温，有小毒，宣利肺气以利水道；白豆蔻辛温，温中化湿，畅通中气以助脾气祛湿；薏苡仁甘淡、凉，具有利水渗湿、健脾益气之功，三药共奏宣上、畅中、渗下之效。以半夏、厚朴为臣药，行气除满，化湿和胃。以通草、滑石、竹叶为佐药，清热利湿。诸药合用达到宣畅气机，清热利湿之功^[9]。

本研究利用网络药理学方法及分子对接技术探究三仁汤对抑郁症的作用机制，筛选得到三仁汤的有效活性成分189个，通过相关疾病数据库获取抑郁症靶点17 988个，利用Cytoscape3.9.1软件构建“药物-活性成分-共同靶点”网络图及PPI网络，分析发现三仁汤治疗抑郁症的主要活性成分包括前通脱木甙配基A2、雪松醇和肉豆蔻醚等，关键作用靶点有GAPDH、AKT1、TNF、EGFR、CTNNB1等，这些靶点预测的KEGG通路包括神经活性配体-受体相互作用、癌症相关通路、cAMP信号通路、血脂和动脉粥样硬化、钙信号通路、HIF-1信号通路、AGE-RAGE信号通路在糖尿病并发症中的作用、MAPK信号通路、前列腺癌、细胞凋亡等相关机制，且GO富集分析结果也提示这些信号通路是三仁汤治疗抑郁的可能作用机制。

肉豆蔻醚是一种在香料和伞形植物中发现的天然产物，具有多种生物活性，包括抗胆碱能、抗菌、肝保护和抗炎等作用，并且参与抑郁症作用机制的多个方面，包括神经递质调节、抗氧化和抗炎作用、调节神经可塑性和神经内分泌系统等^[10]。肉豆蔻醚可通过改善抑郁症患者的神经可塑性，促进其大脑结构和功能的恢复，还可影响下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴等神经内分泌系统的功能，从而调节应激反应和情绪状态^[11]。肉豆蔻醚具有抗氧化和抗炎作用，能够清除自由基、减少氧化损伤^[12]，抑制炎症反应从而达到改善抑郁症患者认知功能和情绪状态的作用。研究表明，肉豆蔻醚通过调节5-羟色胺(5-HT)、多巴胺和去甲肾上腺素等神经递质和神经受体信号^[13]，如激活5-HT神经元和抑制促肾上腺素释放因子(CRF)神经元，从而改善抑郁症状。前通脱木甙配

基A2可能通过其参与抗炎和抗氧化的过程达到抗抑郁的效果，但目前并没有直接的研究或证据表明其具有直接的治疗作用，未来可进一步研究加以证实。雪松醇主要通过抗炎和抗氧化作用达到抗抑郁的治疗效果，有研究表明雪松醇可通过调节ER β -NF- κ B信号通路减轻急性缺血性损伤^[14]，减少梗塞面积，这表明雪松醇具有显著的神经保护作用。也有研究证实雪松醇通过调节多巴胺能系统(D1受体)，可能潜在地参与调节雪松醇诱导的小鼠抗焦虑样行为^[15]。研究显示，1 200 ~ 1 600 mg/kg浓度的雪松醇可显著升高5-HT水平，这可能是雪松醇发挥抗抑郁作用的途径^[16]。

AKT1是一种下游酶，已被证实与抑郁症的发病机制有关，研究表明其可能通过AKT相互作用蛋白直接与AKT1结合，增强调节位点的磷酸化从而达到抗抑郁的作用^[17]，相关实验证实通过调控AKT/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路可增强突触神经传导和可塑性的关键信号，改善患者的抑郁状态^[18]。GAPDH已被证实是一种与神经精神障碍疾病相关的自身抗原，研究表明有一半的抑郁症患者血清中检测到抗GAPDH免疫球蛋白G(IgG)，表明GAPDH在神经精神障碍疾病中扮演重要的角色。CTNNB1基因编码的 β -连环蛋白(β -catenin)是Wnt/ β -catenin信号通路的核心，其功能不足参与抑郁症的病理过程^[19]。具体而言， β -catenin活性下降会损害海马神经发生与前额叶皮层突触可塑性，并降低伏隔核的抗压韧性，从而促成抑郁样行为^[20]。研究表明157种蛋白质的失调与抑郁症相关的大脑区域有关，包括海马和颞中回，其中EGFR和TNF是PPI网络中的关键蛋白^[21]。星形胶质细胞IL-33驱动的硬脑膜调节性T细胞(Treg)通过前额叶内侧皮质(mPFC)神经元的EGFR信号减轻抑郁^[22]。KEGG通路富集分析结果表明三仁汤抗抑郁作用主要通过影响包括神经活性配体-受体相互作用、cAMP信号通路、HIF-1信号通路、MAPK信号通路、前列腺癌、细胞凋亡等来发挥作用。神经活性配体-受体相互作用通路主要包括5-HT、多巴胺和去甲肾上腺素等神经递质和神经受体信号，通过影响神经递质的释放、受体信号的接收，改善患者抑郁状态。研究证实cAMP信号通路在抑郁症的发病机制和治疗中扮演着重要角色^[23]。

综上,本研究基于网络药理学分析推测三仁汤主要通过前通脱木甙配基A2、雪松醇和肉豆蔻醚等有效成分,作用于GAPDH、AKT1、TNF、EGFR、CTNNB1等核心靶点,调控癌症相关通路、cAMP信号通路治疗抑郁症。

[参考文献]

- [1] BENROS M E, WALTOFT B L, NORDENTOFT M, et al. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for mood disorders: a nationwide study[J]. JAMA Psychiatry, 2013, 70(8): 812-820.
- [2] WINDLE M, WINDLE R C. Recurrent depression, cardiovascular disease, and diabetes among middle-aged and older adult women[J]. J Affect Disord, 2013, 150(3): 895-902.
- [3] GARTLEHNER G, WAGNER G, MATYASN, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for major depressive disorder: review of systematic reviews[J]. BMJ Open, 2017, 7(6): e014912.
- [4] 董洪飞, 李茜, 赵凤英, 等. 从“凡郁病必先气病”论郁证[J]. 湖北中医杂志, 2023, 45(4): 48-51.
- [5] 杨万胜, 张培红, 采江英, 等. 曹东义活用三仁汤经验[J]. 中国民间疗法, 2023, 31(4): 24-27.
- [6] 陈晶晶, 张文凤, 张茂云, 等. 治疫经方三仁汤证治规律浅析[J]. 长春中医药大学学报, 2022, 38(2): 123-126.
- [7] 刘扬, 樊凯芳, 李雯, 等. 基于“六郁理论”论治湿郁[J]. 中医临床研究, 2024, 16(19): 74-77.
- [8] 陈心莹, 余勇. 总结三仁汤的临床应用进展[J]. 现代诊断与治疗, 2024, 35(2): 195-197.
- [9] 王猛, 张思超. 基于湿热证的三仁汤研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(4): 124-131.
- [10] NGUYEN L T H, NGUYEN N P K, TRAN K N, et al. Intranasal administration of the essential oil from *Perillae Folium* ameliorates social defeat stress-induced behavioral impairments in mice[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 324: 117775.
- [11] PARK H J, LIM E J, ZHAO R J, et al. Effect of the fragrance inhalation of essential oil from *Asarum heterotropoides* on depression-like behaviors in mice[J]. BMC Complement Altern Med, 2015, 15: 43.
- [12] HIKINO H, KISO Y, AMAGAYA S, et al. Antihepatotoxic actions of papyriogenins and papyriosides, triterpenoids of *Tetrapanax papyriferum* leaves[J]. J Ethnopharmacol, 1984, 12(2): 231-235.
- [13] HUQ A M, STANSLAS J, NIZHUM N, et al. Estrogenic post-menopausal anti-osteoporotic mechanism of *Achyranthes aspera* L.: Phytochemicals and network pharmacology approaches[J]. Heliyon, 2024, 10(20): e38792.
- [14] BI Y, XIE Z Y, CAO X, et al. Cedrol attenuates acute ischemic injury through inhibition of microglia-associated neuroinflammation via ER β -NF- κ B signaling pathways[J]. Brain Res Bull, 2024, 218: 111102.
- [15] SAKHAE M H, SAYYADI S A H, SAKHAE N, et al. Cedrol protects against chronic constriction injury-induced neuropathic pain through inhibiting oxidative stress and inflammation[J]. Metab Brain Dis, 2020, 35(7): 1119-1126.
- [16] ZHANG K, YAO L. The anxiolytic effect of *Juniperus virginiana* L. essential oil and determination of its active constituents[J]. Physiol Behav, 2018, 189: 50-58.
- [17] PEREIRA P A, BICALHO M A, DE MORAES E N, et al. Genetic variant of AKT1 and AKTIP associated with late-onset depression in a Brazilian population[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2014, 29(4): 399-405.
- [18] MACHADO-VIEIRA R, ZANETTI M V, TEIXEIRA A L, et al. Decreased AKT1/mTOR pathway mRNA expression in short-term bipolar disorder[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2015, 25(4): 468-473.
- [19] DIAS C, FENG J, SUN H, et al. β -catenin mediates stress resilience through Dicer1/microRNA regulation[J]. Nature, 2014, 516(7529): 51-55.
- [20] DENG Z F, ZHENG H L, CHEN J G, et al. miR-214-3p Targets β -Catenin to Regulate Depressive-like Behaviors Induced by Chronic Social Defeat Stress in Mice[J]. Cereb Cortex, 2019, 29(4): 1509-1519.
- [21] KANG J J, YANG L, JIA T Y, et al. Plasma proteomics identifies proteins and pathways associated with incident depression in 46, 165 adults[J]. Sci Bull(Beijing), 2025, 70(4): 573-586.
- [22] YAO H, LIU Y, WANG Y, et al. Dural Tregs driven by astrocytic IL-33 mitigate depression through the EGFR signals in mPFC neurons[J]. Cell Death Differ, 2025, 32(5): 926-943.
- [23] 刘京霞, 陈新旺, 郭娅静, 等. cAMP信号通路在抑郁症发病机制及干预策略中的研究进展[J]. 中国实验动物学报, 2025, 33(2): 267-274.

[责任编辑: 钟志敏, 蒋维超(英文)]