基于网络药理学及动物实验探讨疏肝健脾养心方治疗抑郁合并失眠障碍的作用机制*

徐进[1]，刘梦琳[1]，张怀亮[1]，宋珂[2]，李凤勤[1]，张杰[1,3]

1. 河南中医药大学第一附属医院脑病中心，河南 郑州 450000；2. 郑州大学第一附属医院中西医结合科，河南 郑州 450000；3. 中西医防治重大疾病河南省协同创新中心，河南 郑州 450046

摘要：目的：基于网络药理学与分子对接探讨疏肝健脾养心方（SJYG）治疗抑郁合并失眠障碍的作用机制，并通过动物实验进行初步验证。方法：采用 GeneCards 与 OMIM 数据库筛选疾病靶点，TCMSP、TCMIP 及 UniProt 数据库筛选 SJYG 的活性成分和靶点，并获取两者的交集靶点。采用 Cytoscape 3.10.3 软件构建“药物－成分－靶点”网络与 PPI 网络，筛选关键成分和核心靶点。借助 R 软件进行京都基因与基因组百科全书（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes，KEGG）富集分析，AutoDock-Tools 软件进行分子对接。采用慢性不可预测温和应激（chronic unpredictable mild stress，CUMS）联合噪声暴露建立小鼠抑郁合并失眠障碍模型，随机分为对照组（Normal 组）、模型组（Model 组）、SJYG 低剂量组（SJYG－L 组）、SJYG 中剂量组（SJYG－M 组）及 SJYG 高剂量组（SJYG－H 组），每组 10 只。采用开放场实验、高架十字迷宫实验、蔗糖偏好实验、戊巴比妥钠诱导睡眠实验及黑暗期睡眠监测评估小鼠的行为学表现。免疫荧光观察小鼠海马 CA1 区 $Iba1^+iNOS^+$ 细胞数量，尼氏染色检测海马神经元数量，Western blot 检测海马 iNOS 蛋白表达水平，qPCR 检测海马白细胞介素（interleukin，IL）－6、*IL－17RA*、*NOS2* 基因表达水平，ELISA 检测血清 IL－17A、IL－6 含量。结果：SJYG 活性成分 149 个，靶点 226 个；疾病靶点 675 个，两者的交集靶点 50 个。关键成分包括槲皮素、山柰酚、汉黄芩素等，核心靶点包括 AKT1、IL－6、IL－1β 等。KEGG 通路包括多巴胺能突触、IL－17 信号通路等。分子对接显示，结合能均 < -6 kcal·mol^{-1}。动物实验显示，与 Normal 组比较，Model 组小鼠的中心区移动距离百分比、中心区停留时间、开放臂停留时间百分比、开放臂进入次数百分比、移动距离百分比、蔗糖偏好率、睡眠时长及黑暗期睡眠百分比均降低（$P<0.001$）。与 Model 组比较，SJYG 可显著升高上述指标（$P<0.05$）。与 Normal 组比较，Model 组小鼠海马 $Iba1^+iNOS^+$ 细胞数量、iNOS 蛋白表达水平、血清 IL－17A 与 IL－6 含量增加，神经元数量减少（$P<0.001$）。与 Normal 组比较，Model 组小鼠海马 *IL－17RA* mRNA、*IL－6* mRNA、*NOS2* mRNA 水平升高（$P<0.001$）。经 SJYG 治疗后，上述指标的水平得到逆转（$P<0.001$）。结论：SJYG 可能通过调控 IL－17 信号通路抑制小胶质细胞活化与炎症反应，进而激活中枢－外周炎症网络，从而改善抑郁合并失眠障碍。

关键词：抑郁症；失眠障碍；疏肝健脾养心方；IL－17 信号通路；网络药理学；分子对接；小胶质细胞；炎症反应；小鼠
DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2026.04.128
中图分类号：R285.5　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674－8999(2026)04－0867－12

Action Mechanism of Shugan Jianpi Yangxin Formula in Treating Depression with Comorbid Insomnia Based on Network Pharmacology and Animal Experiments

XU Jin[1], LIU Menglin[1], ZHANG Huailiang[1], SONG Ke[2], LI Fengqin[1], ZHANG Jie[1,3]

1. Brain Disease Center, The First Affiliated Hospital to Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450000;
2. Department of Integrative Medicine, The First Affiliated Hospital to Zhengzhou University, Zhengzhou Henan China 450000;
3. Collaborative Innovation Center for Prevention and Treatment of Major Diseases with Integrative Medicine, Zhengzhou Henan China 450046

* **基金项目：**河南省中医药科学研究专项基金资助项目（2022JDZX004）

Abstract: Objective: To explore the mechanism of Shugan Jianpi Yangxin formula (SJYG) in treating depression with comorbid insomnia based on network pharmacology and molecular docking, and preliminarily validate it through animal experiments. Methods: Disease targets were screened using the GeneCards and OMIM databases, while active components and targets of SJYG were screened using the TCMSP, TCMIP, and UniProt databases, and the intersecting targets of both were obtained. Cytoscape 3.10.3 software was used to construct the "drug – component – target" network and PPI network, and key components and core targets were screened. KEGG enrichment analysis was conducted with R software, and molecular docking was performed using AutoDockTools. A mouse model of depression with comorbid insomnia was established using chronic unpredictable mild stress (CUMS) combined with noise exposure, and mice were randomly divided into a control group (Normal group), model group (Model group), SJYG low – dose group (SJYG – L group), SJYG medium – dose group (SJYG – M group), and SJYG high – dose group (SJYG – H group), with 10 mice in each group. Open field test, elevated plus maze test, sucrose preference test, pentobarbital sodium – induced sleep test, and dark – phase sleep monitoring were used to assess the behavioral performance of mice. Immunofluorescence was used to observe the number of Iba1 and iNOS cells in the CA1 region of the hippocampus, Nissl staining was used to detect the number of hippocampal neurons, Western blot was used to measure hippocampal iNOS protein expression, qPCR was used to detect hippocampal interleukin (IL) – 6, *IL – 17RA*, and *NOS2* gene expression, and ELISA was used to measure serum IL – 17A and IL – 6 levels. Results: SJYG has 149 active components and 226 targets; there are 675 disease – related targets, with 50 overlapping targets. Key components include quercetin, kaempferol, wogonin, etc., and core targets include AKT1, IL – 6, IL – 1β, etc. KEGG pathways include dopaminergic synapse, IL – 17 signaling pathway, etc. Molecular docking showed binding energies all < -6 kcal · mol^{-1}. Animal experiments indicated that compared with the Normal group, mice in the Model group had reduced percentages of central zone movement distance, central zone residence time, open arm residence time, percentage of open arm entries, movement distance percentage, sucrose preference, sleep duration, and percentage of sleep during the dark phase ($P < 0.001$). Compared with the Model group, SJYG significantly increased the above indicators ($P < 0.05$). Compared with the Normal group, the Model group mice showed increased numbers of hippocampal Iba1 and iNOS cells, elevated iNOS protein expression, higher serum IL – 17A and IL – 6 levels, and decreased neuron numbers ($P < 0.001$). Compared with the Normal group, the Model group showed increased hippocampal *IL – 17RA* mRNA, *IL – 6* mRNA, and *NOS2* mRNA levels ($P < 0.001$). After SJYG treatment, these indicators were reversed ($P < 0.001$). Conclusion: SJYG may inhibit microglial activation and inflammatory responses by regulating the IL – 17 signaling pathway, thereby activating the central – peripheral inflammatory network and improving depression comorbid with insomnia.

Key words: depression; insomnia disorder; Shugan Jianpi Yangxin Formula (SJYG); IL – 17 signaling pathway; microglia; network pharmacology; molecular docking; microglia inflammatory response; mouse

抑郁症(major depressive disorder, MDD)是全球常见的精神障碍性疾病,已被世界卫生组织列为第三大疾病负担,预计 2030 年将升至首位[1]。我国抑郁症的年发病率为 2.3%,终生发病率为 3.3%[2]。失眠障碍(insomnia disorder, ID)是最常见的睡眠问题之一,全球发病率约 10%[3],我国普通人群发病率达 15%[4]。MDD 与 ID 常呈共病状态,且在生物学、心理学与社会因素层面高度重叠[5]。约 2/3 的 MDD 患者伴有 ID[6],而 ID 是 MDD 的重要预测因素,约 1/5 的 ID 患者最终发展为 MDD,严重影响患者生活质量并增加自杀风险[7]。虽然 DSM – 5 仍将失眠视为抑郁的伴随症状,但其可作为独立疾病,常规 MDD 治疗并不足以缓解失眠[8],且残留失眠症状将显著增加复发风险,反之治疗 ID 亦有助于预防 MDD 的进展[9]。

目前,MDD 与 ID 的共病机制尚不明确,治疗方案缺乏共识,部分抗抑郁药可能加重睡眠障碍[10]。尽管 CBT – Ⅰ对失眠有效,但将其与 MDD 治疗联合时对抑郁改善作用有限,且可能加重患者负担[11]。因此,亟须开发兼顾疗效与依从性的干预策略。中医将抑郁归为“郁证”“百合病”或“脏躁”,其核心病机为肝郁、脾虚、心神失养等脏腑功能紊乱。本课题组自拟方疏肝健脾养心方(SJYG)具有疏肝清热、健脾化湿、养心安神之功,临床常用于治疗抑郁、失眠、焦虑等疾病。中药复方具有多成分、多靶点、多途径优势,在改善情绪、睡眠、预防复发及缓解西药不良反应方面具有独特潜力[12]。

本研究拟通过网络药理学和动物实验探究 SJYG 治疗 MDD – ID 共病的作用机制:采用网络药理学与分子对接方法对 SJYG 干预 MDD – ID 共病的机制进行预测;动物实验采用 CUMS 联合噪声模型,观察其对抑郁行为与睡眠状态的调节作用,结合免疫荧光、病理形态、炎症因子、神经元形态等检测,初步验证 SJYG 发挥作用的关键靶点及通路,为 SJYG 治疗 MDD – ID 共病提供理论依据。

1　材料

1.1　动物　本研究选用 SPF 级雄性 C57BL/6J 小鼠，6～8 周龄，体质量（20±2）g，由北京维通利华实验动物技术有限公司提供，饲养于天津中医药大学动物实验中心，温度 22～24 ℃，相对湿度 60%～70%，12 h/12 h 光暗周期，自由摄食和饮水。所有小鼠适应性饲养 7 d 后开始实验，实验流程遵循《美国国立卫生研究院实验动物护理和使用指南》，并获天津中医药大学动物伦理委员会批准，伦理审查编号：TCM－LAEC2023094。

1.2　试剂　1% 蔗糖溶液（国药集团化学试剂有限公司，批号：10021418）；4% 多聚甲醛固定液（武汉赛维尔生物科技有限公司，货号：G1101）；三水合柠檬酸钠（Sigma－Aldrich，货号：S4641）；兔抗离子钙结合适配分子 1（ionized calcium－binding adapter molecule 1，Iba1）抗体（Abcam，货号：ab178846）；小鼠抗诱导型一氧化氮合酶（inducible nitric oxide synthase，iNOS）抗体（Abcam，货号：ab210823、ab178945）；Alexa Fluor® 488 标记二抗、Alexa Fluor® 594 标记二抗、TRIzol 试剂（Invitrogen，货号：A－11008、A－11005、15596026）；DAPI 染色液、Nissl 染色液、RIPA 裂解液（上海碧云天生物技术股份有限公司，货号：C1005、C0117、P0013C）；BCA 蛋白定量试剂盒、ECL 化学发光试剂（ThermoFisher Scientific，货号：23227、34580）；5% 脱脂奶粉封闭液（Bio－Rad，货号：170－6404）；β－actin 抗体、HRP 标记二抗（Cell Signaling Technology，货号：4970、7074）；PrimeScript RT 试剂盒、SYBR/TB Green 预混液（Takara，货号：RR037A、RR420A）；白细胞介素（interleukin，IL）－6、IL－17A ELISA 试剂盒（上海江莱生物科技有限公司，货号：JL14341、JL20762）。

1.3　仪器　TSY－A 型脱色摇床（武汉赛维尔生物科技有限公司）；CN6－180 型超声波清洗机（日本 Sanyo 公司）；JA1003 型电子分析天平（上海天平仪器厂）；JT－12J 型脱水机、JB－P5 型包埋机（武汉俊杰电子有限公司）；RM2016 型病理切片机（上海徕卡仪器有限公司）；D3024R 型高速微型离心机、MX－F 型漩涡混合器（SCILOGEX）；新 JY300C 型电泳仪（北京君意东方电泳设备有限公司）；ABLUE－4701 型核酸凝胶检测仪（北京艾比根生物技术有限公司）；9700 型 PCR 仪（美国 ABI 公司）；TP－48P 型高通量组织研磨仪（上海万柏生物科技有限公司）；LSM800 型激光共聚焦显微镜（Zeiss）；DMi8 显微镜（Leica）；ChemiDoc XRS＋成像系统（Bio－Rad）；Synergy H1 型酶标仪（BioTek）。

2　方法

2.1　网络药理学分析

2.1.1　筛选抑郁合并失眠障碍相关基因　以“Major depressive disorder”和“Insomnia disorder”为检索词，先通过 GeneCards 数据库（https://www.genecards.org/）检索疾病相关靶点，以 Relevance score 大于中位数作为标准进行筛选，再通过 OMIM 数据库（https://www.omim.org/）补充疾病靶点，将两个数据库所得靶点合并去重，同时抑郁症与失眠的靶点取交集作为抑郁合并失眠障碍的靶点，最后在 UniProt 数据库对基因进行标准化处理。

2.1.2　筛选 SJYG 活性成分及靶点　通过中药系统药理学数据库和分析平台[13]（Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform，TCMSP）和中医药整合药理学研究平台（Integrative Pharmacology－based Research Platform of Traditional Chinese Medicine，TCMIP）检索 SJYG 组方中 11 味中药（柴胡、黄芩、当归、白芍、茯苓、白术、酸枣仁、党参、龙眼肉、栀子、甘草）的活性成分，以口服生物利用度≥30%、类药性≥0.18 为标准筛选。基于 UniProt 数据库，借助 Perl 软件获取与中药有效成分对应的靶点，并进行基因注释。

2.1.3　构建“药物－成分－靶点”网络　将筛选出的 SJYG 靶点与抑郁合并失眠障碍靶点导入 Venn 平台（http://www.ehbio.com/）生成韦恩图，得到“药物－疾病”的交集靶点。将中药、疾病、交集靶点导入 Cytoscape 3.10.3 软件，构建“药物－成分－靶点”网络，根据节点度值（Degree）筛选关键成分。

2.1.4　构建蛋白质－蛋白质相互作用（protein－protein interaction，PPI）网络　将交集靶点导入 STRING 平台（https://www.string－db.org/），物种选择“homo sapiens”，设置最高置信度为 0.900，隐藏断开连接的节点，以 TSV 格式保存网络信息。将 PPI 网络导入 Cytoscape 3.10.3 软件进行可视化分析，根据节点度值筛选核心靶点。

2.1.5　基因本体（Gene Ontology，GO）和京都基因与基因组百科全书（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes，KEGG）富集分析　借助 R 软件和 clusterProfiler 等 Bioconductor 数据库工具包对交集靶点进行 GO 功能和 KEGG 通路富集分析，设置 $P<0.05$ 作为过滤条件。GO 对基因和蛋白质功能进行

限定和描述，分为生物过程（biological process，BP）、分子功能（molecular function，MF）和细胞组成（cellular component，CC）3 个部分。

2.1.6　分子对接　选取“药物－成分－靶点”网络中 Degree 值排名前 8 位的靶点，在 PDB 数据库（http://www.rcsb.org）中搜索目标蛋白受体结构并保存。选取网络图中 Degree 值排名前 10 位的活性成分，利用 TCMSP 数据库将其保存为 mol2 格式，用 AutoDockTools 软件进行分子对接，筛选结合能最低构象作为最优模式并利用 PyMOL 软件将结果可视化。

2.2　动物实验验证

2.2.1　造模、分组及给药　参照文献[14－15]建立慢性不可预测温和应激（chronic unpredictable mild stress，CUMS）联合噪声刺激的复合模型，造模周期共 28 d。CUMS 应激原包括光照周期内随机给予尾部束缚（3 min）、全身束缚（4 h）、冷水游泳（10 ℃，5 min）、温水游泳（45 ℃，5 min）、摇晃笼子（10 min）、禁水或禁食（12 h）、湿铺垫（12 h）等刺激，每日不超过 5 项；黑暗周期内随机给予湿铺垫、强光照（300 lux）、群居、笼体倾斜（45 °）、禁水或禁食等刺激，每日不超过 6 项。自造模第 15 日起，给予 70～80 dB 交通噪声刺激，每日 8 h，连续 14 d。对照组小鼠不接受任何应激处理。

SJYG 药物制备：柴胡 10 g，黄芩 9 g，当归 10 g，白芍 15 g，茯苓 15 g，炒白术 15 g，炒酸枣仁 15 g，党参 10 g，龙眼肉 15 g，栀子 10 g，炙甘草 10 g，药物购自河南中医药大学第一附属医院，将药材分别粉碎至粗粉并按配方比例混匀，先后经 10 倍和 8 倍水回流提取，浓缩至相对密度 1.25～1.30 清膏，冻干制粒后，检测粒度、水分及成分达标。中药颗粒用无菌蒸馏水溶解，4 ℃保存备用，为避免药物失效每周重新配制。

造模结束后，小鼠按体质量随机分为模型组（Model 组）、SJYG 低剂量组（SJYG－L 组，19 g·kg^{-1}）、SJYG 中剂量组（SJYG－M 组，38 g·kg^{-1}）及 SJYG 高剂量组（SJYG－H 组，76 g·kg^{-1}），每组 10 只。SJYG 的灌胃剂量按人鼠体表面积换算（换算系数 1∶9.1），造模后开始灌胃，每日 1 次，连续 14 d，对照组与模型组小鼠给予等体积蒸馏水灌胃。

2.2.2　行为学实验评估　为全面评估小鼠的焦虑、快感缺失、空间记忆及睡眠状态，开展以下行为学实验：（1）开放场实验：将小鼠置于 50 cm×50 cm×40 cm 的开放场装置中央，底板划分为中心区与边缘区，记录 5 min 内的活动轨迹。评估指标包括中心区移动距离百分比、中心区停留时间、边缘区移动距离百分比及边缘区停留时间，数据由自动视频追踪系统采集分析。（2）高架十字迷宫实验：采用由两个开放臂与两个封闭臂（50 cm×10 cm）组成的高架十字装置，放置于距离地面 50 cm 处。测试时将小鼠置于中央平台，面朝开放臂，记录 5 min 内的开放臂停留时间百分比、开放臂进入次数百分比及移动距离百分比。（3）蔗糖偏好实验：小鼠预先适应 1% 蔗糖溶液 72 h，随后禁水 12 h，给予 1% 蔗糖溶液与纯水各 1 瓶，自由饮用 24 h，记录摄入量，计算蔗糖偏好率，饮水瓶位置每 12 h 互换以消除位置偏倚。（4）戊巴比妥钠诱导睡眠实验：小鼠禁食禁水 4 h 后，腹腔注射戊巴比妥钠（50 mg·kg^{-1}），记录入睡潜伏期（翻正反射消失的时间）及睡眠持续时间（翻正反射消失至恢复时间）。实验在恒温安静环境下进行，避免干扰。（5）黑暗期睡眠监测：采用顶部固定摄像头配合红外补光的视频追踪系统，在恒定环境下对单笼饲养小鼠于黑暗期 20∶00－次日 8∶00 进行连续录像与轨迹采集。小鼠至少提前 24～48 h 适应记录笼，温度（22±1）℃，相对湿度 50%～60%，自由进食饮水。将“不动”定义为速度＜1.0 cm·s^{-1}，位移低于个体长度阈值，且连续≥40 s，判定为 1 次睡眠片段；不满足者记为清醒。将相邻睡眠片段之间＜10 s 的间隙合并为同一片段，得到每只小鼠在观察窗内的睡眠总时长，并计算睡眠百分比。

蔗糖偏好率＝蔗糖摄入量/（蔗糖＋纯水摄入总量）×100%

睡眠百分比＝睡眠总时长/720×100%

2.2.3　样本采集与保存　行为学检测结束后，小鼠禁食 12 h，于次日 8∶00 经戊巴比妥钠（50 mg·kg^{-1}）腹腔注射麻醉后眼眶取血，3 000 r·min^{-1} 离心 15 min 分离血清；在无菌条件下分离海马组织后于－80 ℃保存待用。

2.2.4　免疫荧光　取小鼠脑组织，经 4% 多聚甲醛固定，常规石蜡包埋，切片厚度 5 μm。切片经二甲苯脱蜡、梯度酒精复水后进行抗原修复（10 mmol·L^{-1} 柠檬酸钠缓冲液，pH 6.0）。使用 0.3% Triton X－100 透化 10 min，并以 5% 牛血清白蛋白室温封闭 30 min。随后分别孵育一抗：兔抗 Iba1（1∶400）和小鼠抗 iNOS 抗体（1∶200），4 ℃湿盒中过夜。次日室温下 PBS 洗涤 3 次后，加入荧光标记二抗：Alexa Fluor® 488 山羊抗兔 IgG（1∶500）和 Alexa Fluor®

594 山羊抗鼠 IgG 抗体(1∶500),避光孵育 1 h。之后使用 DAPI 核染液染色 5 min,PBS 冲洗封片。采用激光共聚焦扫描显微镜在海马 CA1 区观察 Iba1 与 iNOS 的荧光信号及其共定位情况,并用 Image J 软件进行共定位定量分析。

2.2.5　尼氏染色　小鼠海马组织切片脱蜡至水后,按说明书用尼氏染色液室温染色 5 ~ 10 min,蒸馏水轻洗;以 95% 乙醇快速分化 30 ~ 60 s,随后经 95% 乙醇与无水乙醇依次脱水,二甲苯透明,中性树胶封片,DMi8 显微镜获取图像。每只动物在海马区随机选取 3 个非重叠视野进行定量分析。

2.2.6　Western blot　小鼠海马组织用 RIPA 裂解液提取总蛋白,BCA 法进行蛋白定量。等量蛋白经 10% SDS - PAGE 电泳后转膜,5% 脱脂奶粉封闭 1 h,孵育—抗 iNOS(1∶1 000)、β - actin 抗体(1∶5 000),4 ℃过夜。HRP 标记二抗孵育 1 h,ECL 化学发光液显影,使用 ChemiDoc XRS + 系统成像,采用 Image J 软件对图像进行定量分析。

2.2.7　qPCR　采用 TRIzol 试剂提取小鼠海马组织总 RNA,并检测纯度与浓度。1 μg RNA 用 PrimeScript RT 试剂盒按说明书进行反转录制备 cDNA。qPCR 反应体系 20 μL:TB/SYBR Green Master Mix 10 μL、上游引物(10 μmol · L^{-1})0.4 μL、下游引物(10 μmol · L^{-1})0.4 μL、模板 cDNA 2 μL(适当稀释)、无核酸酶水补足至 20 μL。在 ABI QuantStudio 6 Flex 上运行扩增程序:95 ℃预变性 30 s;随后 40 个循环:95 ℃ 5 s、60 ℃ 30 s;扩增结束进行溶解曲线分析以验证特异性(65 ~ 95 ℃,步进 0.5 ℃,每步 5 s)。检测基因包括 *IL - 6*、*IL - 17RA*、*NOS2*,内参基因为 *β - actin*;每个样本设置技术重复 3 孔,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算相对表达量。引物序列见表 1。

表 1　引物序列

基因名称	引物序列(5′ - 3′)
IL - 6	Forward:CTGCAAGAGACTTCCATCCAG
	Reverse:AGTGGTATAGACAGGTCTGTTGG
IL - 17RA	Forward:CGGAGAATTAGTCCCTGTGTTG
	Reverse:GAACAGTCACCTTCATCCTCGTG
NOS2	Forward:GTTCTCAGCCCAACAATACAAGA
	Reverse:GTGGAACGGGTGGTGGTATGC
β - actin	Forward:GGCTGTATTCCCCTCCATCG
	Reverse:CCAGTTGGTAACAATGCCATGT

2.2.8　ELISA　采用 ELISA 试剂盒检测小鼠血清 IL - 6 与 IL - 17A 含量,酶标仪于 450 nm 波长读取光密度值,操作严格按说明书执行。

2.2.9　统计学方法　所有动物实验数据均采用 GraphPad Prism 9.0 软件进行统计分析。计量资料先行正态性检验及方差齐性检验,符合正态分布且方差齐时以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,差异有统计学意义时采用 *Tukey* 事后检验进行两两比较。非正态或方差不齐数据采用 *Kruskal - Wallis* 检验并辅以 *Dunn's* 多重比较。所有统计检验均为双侧检验,$P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3　结果

3.1　网络药理学分析结果

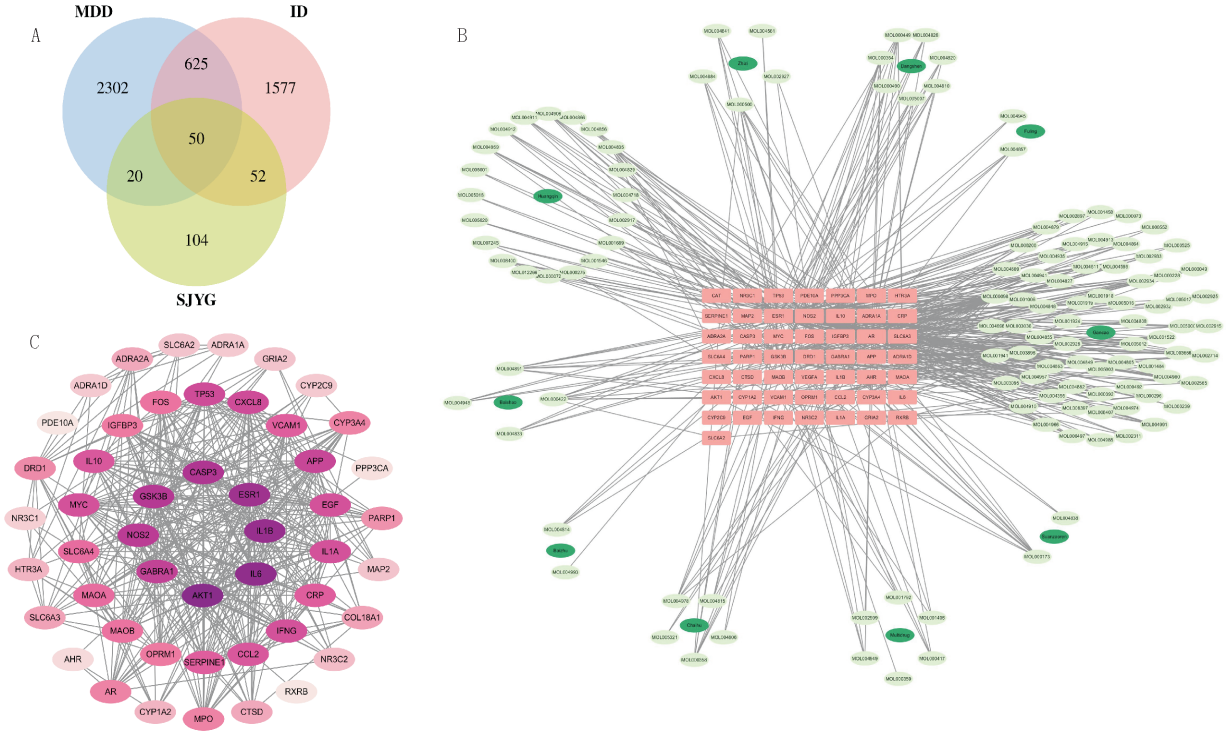
3.1.1　抑郁合并失眠障碍相关基因　在 GeneCards、OMIM 数据库分别检索 MDD 和 ID 相关基因,整合去重后分别得到 MDD 和 ID 相关基因 2 997 个、2 304 个,两者取交集作为抑郁合并失眠障碍相关基因,共 675 个。

3.1.2　SJYG 活性成分及对应靶点　通过 TCMSP 数据库筛选 SJYG 活性成分,其中柴胡 17 个,黄芩 36 个,当归 2 个,白芍 13 个,茯苓 15 个,炒白术 7 个,炒酸枣仁 9 个,党参 21 个,栀子 15 个,炙甘草 92 个。龙眼肉未能在 TCMSP 数据库中检索到,通过 TCMIP 数据库补充龙眼肉的活性成分 3 个,去重后共得到有效成分 149 个。借助 UniProt 数据库对中药靶点进行注释,删除重复项后共获得 SJYG 活性成分对应靶点 226 个。

3.1.3　SJYG 治疗抑郁合并失眠障碍的关键成分　SJYG 活性成分对应的靶点与抑郁合并失眠障碍相关基因取交集,共获得治疗靶点 50 个(图 1A)。将中药活性成分、交集靶点及其相互关系网络信息导入 Cytoscape 3.10.3 软件进行可视化分析,构建“药物 - 成分 - 靶点”网络(图 1B),该网络包含 120 个活性成分靶点和 50 个靶基因。通过计算网络 degree 值发现,排名前 10 位的化合物分别为 MOL000098 - 槲皮素(Quercetin)、MOL000422 - 山柰酚(Kaempferol)、MOL000173 - 汉黄芩素(Wogonin)、MOL0038967 - 7 - 甲氧基 - 2 - 甲基异黄酮(7 - Methoxy - 2 - methylisoflavone)、MOL000392 - 芒柄花黄素(Formononetin)、MOL000449 - 豆甾醇(Stigmasterol)、MOL001522 - S - 乌药碱(S - Coclaurine)、MOL002565 - 美迪紫檀素(Medicarpin)、MOL002714 - 黄芩素(Baicalein)、MOL004891 - 紫檀素(Shinpterocarpin),平均 degree 值为 10.8,可能是 SJYG 治疗抑郁合并失眠障碍的关键成分。

3.1.4　SJYG 治疗抑郁合并失眠障碍的核心靶点

将 50 个交集靶点导入 STRING 中，删除 1 个孤立节点，构建 PPI 网络（图 1C）。其中，degree 值排名前 10 位的靶点包括 AKT1、IL－6、IL－1β、ESR1、CASP3、NOS2、GSK3B、GABRA1、TP53、CXCL8，可能是 SJYG 治疗抑郁合并失眠障碍的核心靶点。

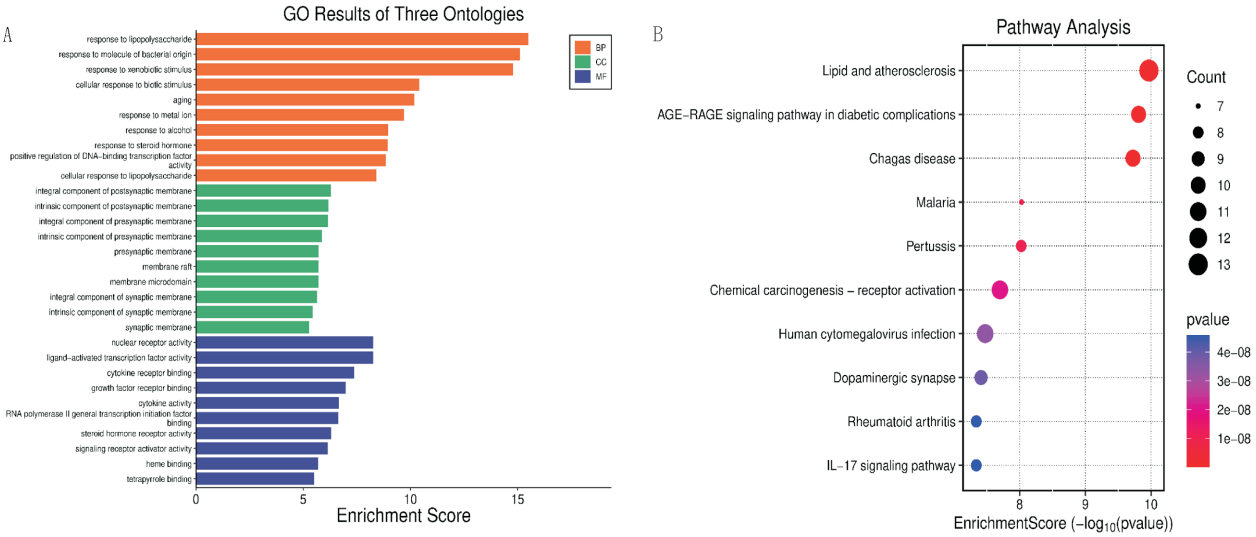


注：A：SJYG 与抑郁合并失眠障碍交集靶点韦恩图；B：“药物－成分－靶点”网络图，红色节点代表靶点，浅绿色节点代表活性成分，深绿色节点为中药名称；C：PPI 网络图，degree 值越大则颜色越深。

图 1　SJYG 治疗抑郁合并失眠障碍的网络药理学分析

3.1.5　GO 和 KEGG 富集分析

GO 分析结果表明，BP 主要包括对脂多糖和金属离子的反应、DNA 结合转录因子活性的正向调控等；CC 主要集中在突触组成、膜筏结构等；MF 主要与核受体活性、配体激活的转录因子活性、细胞因子活性等有关（图 2A）。KEGG 富集分析共得到 136 条相关通路，主要包括脂质代谢与动脉粥样硬化通路、糖尿病并发症中的 AGE－RAGE 信号通路、多巴胺能突触、IL－17 信号通路等（图 2B）。

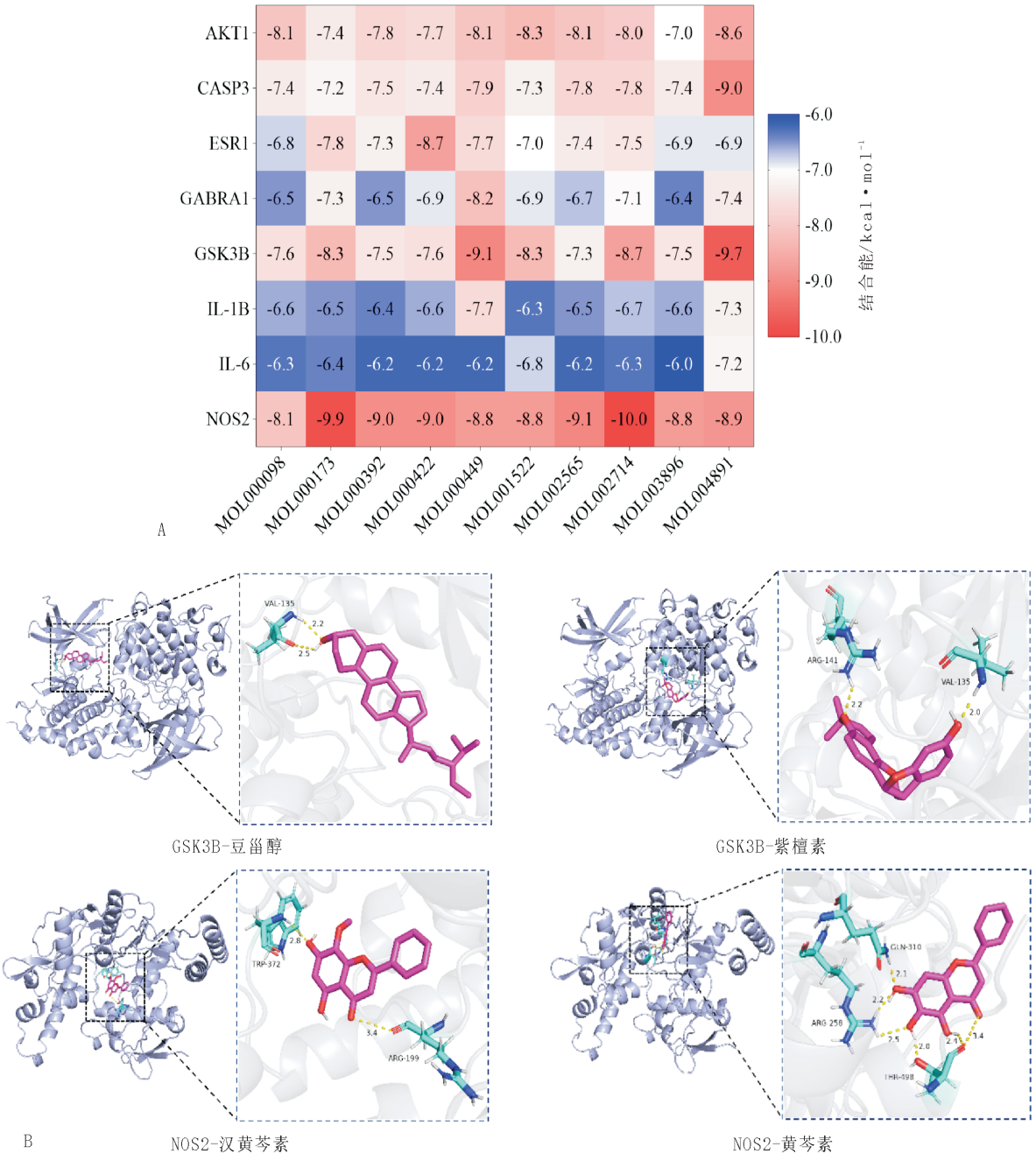


注：A：GO 富集分析柱状图（top 10）；B：KEGG 富集分析气泡图（top 10）。

图 2　GO 和 KEGG 富集分析

3.1.6　分子对接结果　为验证活性成分与核心靶点的结合能力，选取 degree 值排名靠前的 8 个蛋白靶点与 10 种潜在关键成分进行分子对接，并绘制结合能热图（图 3A）。结果显示，大多数药物成分与靶点之间具有良好的结合能力，结合能为 -10.0 ~ -6.0 kcal · mol^{-1}。值得注意的是，NOS2 在所有靶点中与多种成分的结合能最低，表明其可能是 SJYG 调控抑郁合并失眠障碍的关键药理靶点。

此外，黄芩素、汉黄芩素与 NOS2 的结合能分别为 -10.0 kcal · mol^{-1}、-9.9 kcal · mol^{-1}，紫檀素、豆甾醇与 G3K3B 的结合能分别为 -9.7 kcal · mol^{-1}、-9.1 kcal · mol^{-1}，结合能绝对值排名前 4 位，通过 Pymol 软件进行可视化，分子对接模式图如图 3B 所示。



注：A：分子对接结合能热图；B：分子对接模式图。

图 3　活性成分与核心靶点的分子对接分析

通过网络药理学筛选出 SJYG 治疗抑郁合并失眠障碍的潜在靶点（如 IL-6、NOS2 等）及关键通路（如 IL-17 信号通路），为机制研究提供方向。但该预测基于数据库整合与模拟分析，无法直观反映药物对机体病理状态的调控效应。故需通过动物实验进一步验证，明确 SJYG 干预抑郁合并失眠障碍的

作用机制。

3.2　实验验证结果

3.2.1　SJYG 改善 MDD－ID 共病模型小鼠的行为学异常　与 Normal 组比较，Model 组小鼠的中心区移动距离百分比、中心区停留时间、开放臂停留时间百分比、开放臂进入次数百分比、移动距离百分比、蔗糖偏好率、睡眠时长及黑暗期睡眠百分比均降低（$P<0.001$），边缘区移动距离百分比和边缘区停留时间增加（$P<0.01$），见表 2。

与 Model 组比较，SJYG－L 组、SJYG－M 组及 SJYG－H 组小鼠的中心区移动距离百分比、中心区停留时间、开放臂停留时间百分比、开放臂进入次数百分比、移动距离百分比、蔗糖偏好率、睡眠时长及黑暗期睡眠百分比均升高（$P<0.05$）；与 Model 组比较，SJYG－H 组和 SJYG－M 组小鼠的边缘区移动距离百分比和边缘区停留时间减少（$P<0.05$），见表 2。

表 2　行为学实验分析　（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	中心区移动距离百分比/%	中心区停留时间（t/s）	边缘区移动距离百分比/%	边缘区停留时间（t/s）	开放臂停留时间百分比/%
Normal 组	10	9.96 ± 0.77	40.02 ± 4.27	54.93 ± 4.79	210.21 ± 15.51	9.95 ± 1.47
Model 组	10	6.56 ± 0.24***	20.91 ± 2.37***	65.00 ± 7.28**	250.82 ± 14.68***	3.09 ± 0.47***
SJYG－L 组	10	7.56 ± 0.53$^{\#\#}$	25.98 ± 1.89$^{\#}$	60.09 ± 3.76	237.43 ± 20.68	4.29 ± 0.39$^{\#\#}$
SJYG－M 组	10	8.03 ± 0.39$^{\#\#\#}$	30.97 ± 3.78$^{\#\#\#}$	57.92 ± 6.35$^{\#}$	225.35 ± 15.47$^{\#}$	5.59 ± 0.51$^{\#\#\#}$
SJYG－H 组	10	8.81 ± 0.91$^{\#\#\#}$	35.01 ± 4.49$^{\#\#\#}$	57.03 ± 4.46$^{\#}$	219.51 ± 19.78$^{\#\#}$	6.98 ± 0.38$^{\#\#\#}$
F 值		43.06	45.23	4.88	8.28	119.70
P 值		<0.001	<0.001	0.002	<0.001	<0.001

组别	n	开放臂进入次数百分比/%	移动距离百分比/%	蔗糖偏好率/%	睡眠时长（t/min）	黑暗期睡眠百分比/%
Normal 组	10	37.96 ± 2.39	9.05 ± 1.31	0.80 ± 0.06	60.02 ± 5.92	60.97 ± 7.62
Model 组	10	21.96 ± 2.64***	1.96 ± 0.17***	0.59 ± 0.04***	40.01 ± 4.74***	47.09 ± 6.53***
SJYG－L 组	10	25.07 ± 2.13$^{\#}$	3.96 ± 0.37$^{\#\#\#}$	0.67 ± 0.06$^{\#}$	47.09 ± 5.10$^{\#}$	55.03 ± 3.08$^{\#}$
SJYG－M 组	10	28.02 ± 1.22$^{\#\#\#}$	5.04 ± 0.58$^{\#\#\#}$	0.69 ± 0.05$^{\#\#}$	48.96 ± 3.19$^{\#\#}$	56.58 ± 5.34$^{\#\#}$
SJYG－H 组	10	34.10 ± 3.03$^{\#\#\#}$	6.94 ± 0.35$^{\#\#\#}$	0.75 ± 0.06$^{\#\#\#}$	57.25 ± 4.94$^{\#\#\#}$	58.03 ± 5.11$^{\#\#\#}$
F 值		76.93	159.70	20.40	27.54	8.22
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：与 Normal 组比较，$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$；与 Model 组比较，$^{\#}P<0.05$，$^{\#\#}P<0.01$，$^{\#\#\#}P<0.001$。

3.2.2　SJYG 抑制小胶质细胞活化及炎症轴活性，改善神经元病理损伤　为进一步明确 SJYG 的作用机制，我们评估了小胶质细胞活化与中枢炎症轴信号的变化。与 Normal 组比较，Model 组小鼠海马 Iba1^{+}iNOS^{+} 细胞数量、iNOS 蛋白表达水平、血清 IL－17A 与 IL－6 含量增加，神经元数量减少（$P<0.001$）。与 Normal 组比较，Model 组小鼠海马 *IL－17RA* mRNA、*IL－6* mRNA、*NOS2* mRNA 水平升高（$P<0.001$）。经 SJYG 治疗后，上述指标的水平得到逆转（$P<0.001$），见表 3、表 4、图 4—图 6。

表 3　各组小鼠海马小胶质细胞、炎症因子及神经元量化分析　（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	Iba1^{+}iNOS^{+} 细胞数量/个	iNOS 蛋白表达水平	IL－17A 含量（ρ/ng·L^{-1}）	IL－6 含量（ρ/ng·L^{-1}）	海马神经元数量/个
Normal 组	10	19.95 ± 0.79	0.19 ± 0.01	1.51 ± 0.03	0.80 ± 0.02	99.93 ± 3.15
Model 组	10	50.02 ± 0.80***	0.59 ± 0.02***	4.05 ± 0.13***	2.91 ± 0.16***	19.91 ± 0.79***
SJYG－L 组	10	42.08 ± 1.05$^{\#\#\#}$	0.47 ± 0.01$^{\#\#\#}$	3.26 ± 0.07$^{\#\#\#}$	2.15 ± 0.04$^{\#\#\#}$	40.09 ± 1.12$^{\#\#\#}$
SJYG－M 组	10	34.90 ± 0.46$^{\#\#\#}$	0.40 ± 0.01$^{\#\#\#}$	2.89 ± 0.10$^{\#\#\#}$	1.71 ± 0.03$^{\#\#\#}$	50.09 ± 0.90$^{\#\#\#}$
SJYG－H 组	10	28.10 ± 0.57$^{\#\#\#}$	0.30 ± 0.01$^{\#\#\#}$	2.15 ± 0.04$^{\#\#\#}$	1.38 ± 0.03$^{\#\#\#}$	65.02 ± 1.47$^{\#\#\#}$
F 值		235.9	154.1	148.4	112.0	304.1
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：与 Normal 组比较，$^{***}P<0.001$；与 Model 组比较，$^{\#\#\#}P<0.001$。

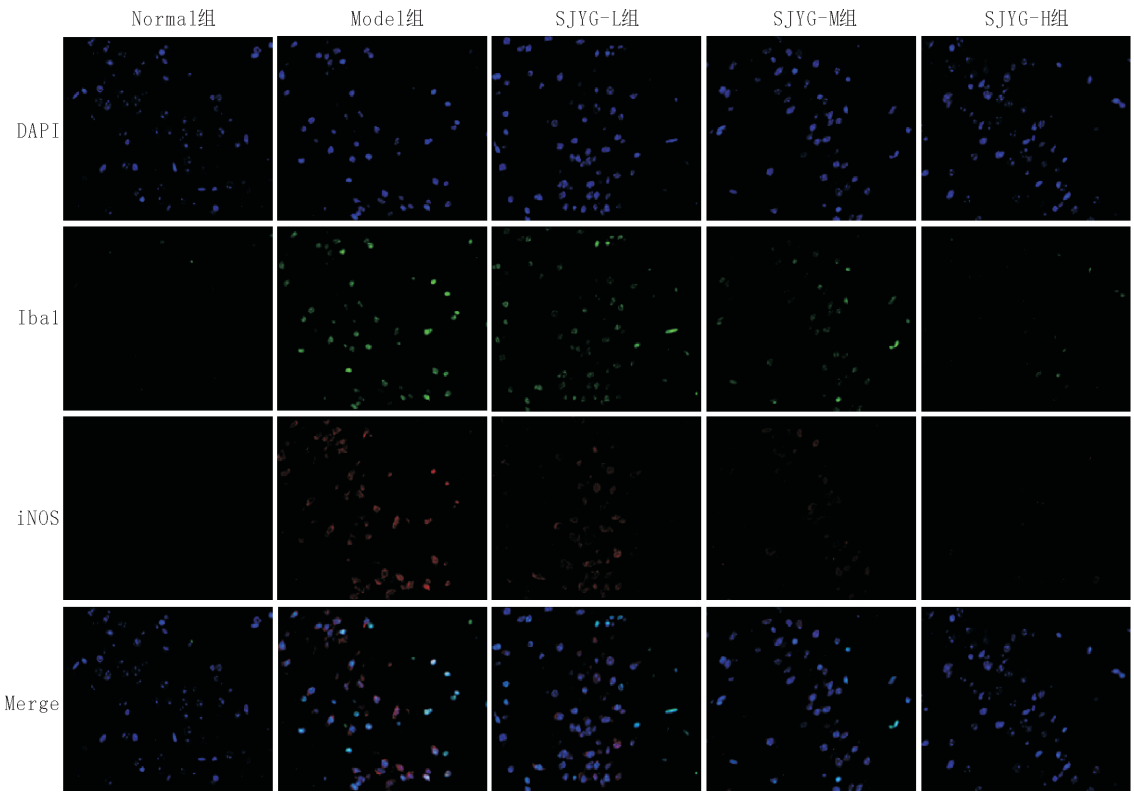


图 4　各组小鼠海马 Iba1、iNOS 免疫荧光染色图

表 4　各组小鼠海马 *IL-17RA*、*IL-6*、*NOS2* 基因表达水平比较　($\bar{x} \pm s$)

组别	n	*IL-17RA* mRNA	*IL-6* mRNA	*NOS2* mRNA
Normal 组	10	0.92 ± 0.03	1.02 ± 0.03	1.02 ± 0.01
Model 组	10	2.06 ± 0.04***	1.85 ± 0.03***	2.12 ± 0.04***
SJYG-L 组	10	1.82 ± 0.04$^{\#\#\#}$	1.59 ± 0.04$^{\#\#\#}$	1.68 ± 0.04$^{\#\#\#}$
SJYG-M 组	10	1.70 ± 0.04$^{\#\#\#}$	1.48 ± 0.04$^{\#\#\#}$	1.44 ± 0.04$^{\#\#\#}$
SJYG-H 组	10	1.31 ± 0.04$^{\#\#\#}$	1.26 ± 0.03$^{\#\#\#}$	1.29 ± 0.02$^{\#\#\#}$
F 值		142.4	83.4	161.8
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注：与 Normal 组比较，$^{***}P < 0.001$；与 Model 组比较，$^{\#\#\#}P < 0.001$。

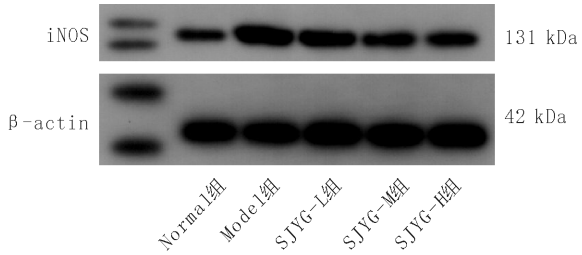


图 5　各组小鼠海马 iNOS 蛋白条带图

Nissl 染色显示，与 Normal 组相比，Model 组小鼠海马神经元排列紊乱；SJYG 治疗后可部分恢复神经元排列整齐度，见图 6。

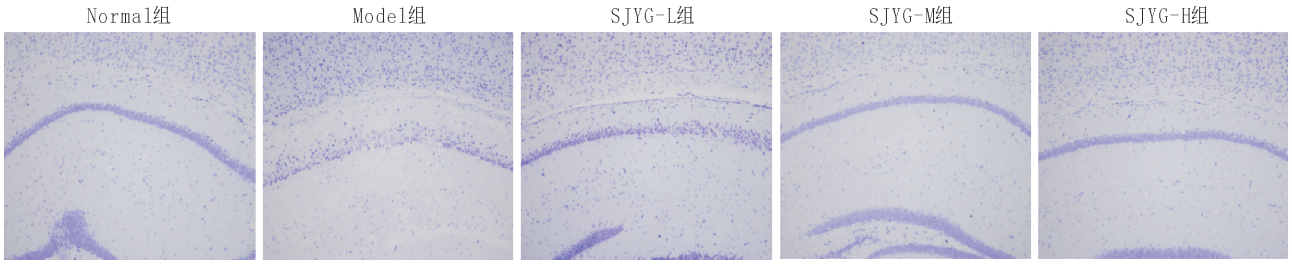


图 6　各组小鼠海马神经元 Nissl 染色图

4　讨论

本团队研制的院内制剂 SJYG 源自张怀亮教授的经验方“三调汤”，由小柴胡汤、归脾汤、逍遥散加减而成，治疗抑郁、失眠、焦虑等疾病的临床疗效较好[16]。方中柴胡为君药，黄芩、当归、白芍为臣药，佐以茯苓、党参、白术、酸枣仁等养心安神，配伍栀子清热导滞，炙甘草调和诸药，全方共奏疏肝清热、健

脾化湿、养心安神之功。既往研究显示，该方可改善焦虑型失眠患者的睡眠质量，调控 5－HT、多巴胺、IL－6 水平，其机制可能涉及 *HTR1A*、*HTR2C*、*DRD2* 等基因[17]，也可用于冠心病合并失眠的临床干预，通过平衡阴阳、补气血、调肝扶脾，改善患者冠心病症状及睡眠质量，减轻炎症反应[18]，但目前还未系统研究 SJYG 治疗 MDD－ID 共病的作用机制。

本研究显示，度值排名靠前且与核心靶点结合较好的活性成分黄芩素、汉黄芩素、紫檀素、豆甾醇等均具有抗炎作用[19－20]。根据 SJYG 治疗 MDD－ID 共病的潜在靶点构建 PPI 网络，筛选出核心靶点包括 AKT1、IL－6、IL－1β、NOS2 等。其中，AKT1 是一种蛋白激酶，能够催化蛋白质的磷酸化反应，在调节单胺类神经递质（如多巴胺和 5－羟色胺）的信号传导中发挥重要作用。有研究表明，AKT1 基因多态性与抗抑郁药物的治疗反应有关[21]。研究发现，与健康人相比，抑郁症患者的炎症水平更高，慢性炎症与抑郁症状之间存在关联，IL－6 和 IL－1β 是抑郁症的潜在标志物[22]。失眠症状通常与炎症生物标志物水平升高有关，一项临床研究发现 MDD 患者轻度、中度和重度失眠的发病率分别为 40.24%、36.59%和 6.71%，且血清 IL－1β、IL－6 和 TNF－α 水平高于健康对照组，表明炎症细胞因子可能与 MDD 青少年失眠症状的发病机制有关[23]。NOS 有多种分型，其中 iNOS 可在小胶质细胞集中表达，且在炎症因子的刺激下表达增多，与抑郁症的发病关系密切[24]。

GO 和 KEGG 富集分析显示，这些治疗靶点主要参与 IL－17 信号通路、多巴胺能突触等信号通路。IL－17 信号通路是免疫系统中重要的信号传导途径之一，而炎症因子假说是抑郁症与睡眠障碍的相互作用机制之一[25]。一项临床队列研究确定了皮质醇、IL－17 和慢性压力强度之间的相关性，表明 IL－17 会加速抑郁症的进展[26]。血清 IL－6 和 IL－17 直接影响首发抑郁症患者的 HAMD 评分[27]，外周 IL－17 释放可降低对氟西汀耐药的敏感性并缓解抑郁样行为[28]。多巴胺能突触信号通路主要通过神经递质释放、受体激活及突触可塑性调控实现神经信号传递，除 5－HT/NE 外，多巴胺不足被认为是快感缺失、动机缺乏等抑郁核心症状的基础。临床患者及抑郁模型动物中，突触间隙多巴胺水平降低，奖赏系统功能减弱[29]。抑郁、失眠、慢性疼痛常共病，中脑－边缘多巴胺系统被视为共同神经基质，多巴胺失调导致奖赏－觉醒网络失衡，进而导致情绪低落、痛觉敏感和睡眠障碍相互加剧[30]。

基于以上结果分析发现，中枢炎症与免疫激活在 MDD－ID 共病中发挥关键作用。两者均表现出小胶质细胞激活、促炎细胞因子增多、突触结构与功能异常等病理改变。研究证实，小胶质细胞过度活化与抑郁行为密切相关[31]，IL－6 在共病患者中广泛升高，且与症状严重程度相关[32]。此外，IL－17A 可激活小胶质细胞并驱动神经炎症，睡眠剥夺也会加剧神经炎症与突触重塑[33]。然而，这些机制间的交互关系尚未系统阐明。因此本研究通过动物实验验证，结果表明 SJYG 可显著抑制小胶质细胞活化与 iNOS 表达，降低 IL－6、IL－17A 水平，改善神经元形态，提示其可能通过中枢－外周炎症轴实现情绪与睡眠的协同调控。

本研究结合网络药理学与动物实验，初步揭示了 SJYG 对 MDD－ID 共病的调控机制，但存在一定的局限性。首先，网络药理学预测出的 AKT1、GSK3B 等核心靶点未进行蛋白水平的验证。这主要是由于本研究聚焦于“炎症网络调控”这一核心假说，优先验证了与炎症直接相关的 IL－6、NOS2 及 IL－17 信号通路下游分子，以期阐明 SJYG 抗炎机制的关键环节。其次，本研究检测了 *IL－6*、*IL－17RA* 和 *NOS2* 基因表达水平，并辅以 iNOS 蛋白及 Iba1/iNOS 共定位的验证，虽能反映基因转录活性及关键蛋白的细胞定位变化，但未能全面呈现所有相关蛋白的表达丰度。未来研究将进一步通过 Western blot、免疫组化等技术系统检测 AKT1、GSK3B 等预测靶点的蛋白表达，并利用腺相关病毒等技术进行反向验证，以更完整地揭示 SJYG 多靶点、多通路的协同作用机制。

综上所述，SJYG 可能通过调控 IL－17 信号通路抑制小胶质细胞活化与炎症反应，恢复海马神经元结构，进而激活中枢－外周炎症网络，从而改善抑

郁合并失眠障碍。这不仅为“疏肝健脾养心”治法提供了现代科学解释，也丰富了中医“异病同治”理论内涵。但需指出，本研究机制验证以动物实验为主，缺乏细胞水平与临床样本支持。未来应结合前沿技术，进一步解析 SJYG 对中枢 - 外周炎症网络的动态调控机制，并探索其与现代抗抑郁药的联合治疗潜力。

参考文献：

[1] MALHI G S, MANN J J. Depression[J]. Lancet, 2018, 392(10161): 2299 - 2312.

[2] GU L, XIE J J, LONG J X, et al. Epidemiology of major depressive disorder in mainland China: a systematic review[J]. PLoS One, 2013, 8(6): e65356.

[3] PERLIS M L, POSNER D, RIEMANN D, et al. Insomnia[J]. Lancet, 2022, 400(10357): 1047 - 1060.

[4] 中华医学会神经病学分会，中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组. 中国成人失眠诊断与治疗指南(2017 版)[J]. 中华神经科杂志，2018，51(5)：324 - 335.

[5] GAO T, XIANG H, WU Q N, et al. Advances in the research of comorbid insomnia and depression: mechanisms, impacts, and interventions[J]. Front Psychiatry, 2025, 16: 1468212.

[6] GEOFFROY P A, HOERTEL N, ETAIN B, et al. Insomnia and hypersomnia in major depressive episode: Prevalence, sociodemographic characteristics and psychiatric comorbidity in a population - based study[J]. J Affect Disord, 2018, 226: 132 - 141.

[7] WANG S, LI B, XU M H, et al. Aberrant regional neural fluctuations and functional connectivity in insomnia comorbid depression revealed by resting - state functional magnetic resonance imaging[J]. Cogn Neurodyn, 2025, 19(1): 8.

[8] BLOM K, JERNELOV S, KRAEPELIEN M, et al. Internet treatment addressing either insomnia or depression, for patients with both diagnoses: a randomized trial[J]. Sleep, 2015, 38(2): 267 - 277.

[9] FRANZEN P L, BUYSSE D J. Sleep disturbances and depression: risk relationships for subsequent depression and therapeutic implications[J]. Dialogues Clin Neurosci, 2008, 10(4): 473 - 481.

[10] LANE J M, JONES S E, DASHTI H S, et al. Biological and clinical insights from genetics of insomnia symptoms[J]. Nat Genet, 2019, 51(3): 387 - 393.

[11] BLOM K, FORSELL E, HELLBERG M, et al. Psychological treatment of comorbid insomnia and depression: a double - blind randomized placebo - controlled trial[J]. Psychother Psychosom, 2024, 93(2): 100 - 113.

[12] 李姿蓉，韩远山，王宇红，等. 从抑郁共病失眠机制探寻抑郁症新药研发的方向[J]. 湖南中医药大学学报，2019，39(10)：1279 - 1284.

[13] RU J L, LI P, WANG J N, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. J Cheminform, 2014, 6: 13.

[14] ZHANG W H, ZHANG X P, YAN D Q, et al. Establishment of insomnia model of chronic unpredictable stress in rats[J]. Heliyon, 2023, 9(7): e18338.

[15] ZHANG S, TONG C Q, CAO N, et al. Hippocampal transcriptome analysis in a mouse model of chronic unpredictable stress insomnia[J]. Biomedicines, 2025, 13(5): 1205.

[16] 刘贯华，闫东艳，张怀亮. 张怀亮应用三调汤、四调汤经验[J]. 中国民间疗法，2018，26(12)：50 - 51.

[17] 杨蒙蒙，李丹，张怀亮. 三调汤对失眠伴焦虑患者血清因子及 HTR1A、HTR2C、DRD2 表达的影响[J]. 国医论坛，2022，37(5)：28 - 31.

[18] 朱艳，赵松伟，丁震环，等. 三调汤对冠心病合并失眠患者睡眠质量、冠心病症状及炎性因子水平的影响[J]. 云南中医中药杂志，2021，42(3)：41 - 43.

[19] 左艳敏，王筱婧，王东兴. 中药活性成分抗炎作用研究进展[J]. 中国药师，2014，17(8)：1409 - 1411.

[20] 赖克道，陆国寿，黄周锋，等. 美迪紫檀素及其衍生物的植物来源及药理作用的研究进展[J]. 广西医学，2023，45(1)：92 - 97，106.

[21] TSIMBERIDOU A M, SKLIRIS A, VALENTINE A, et al. AKT inhibition in the central nervous system induces signaling defects resulting in psychiatric symptomatology[J]. Cell Biosci, 2022, 12(1): 56.

[22] CARNIEL B P, DA ROCHA N S. Brain - derived neurotrophic factor (BDNF) and inflammatory markers: Perspectives for the management of depression[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2021, 108: 110151.

[23] LIU L W, YANG X X, YANG C, et al. Associations between insomnia symptoms and inflammatory cytokines in adolescents with first - episode and recurrent major depressive disorder[J]. J Affect Disord, 2024, 350: 110 - 117.

[24] 徐凤凤. iNOS、Arg - 1 在癫痫共病抑郁大鼠额前皮质、海马和杏仁核中的表达比较[D]. 大理：大理大学，

2021.

[25]景平平,傅松年. 抑郁症与睡眠障碍的关联研究进展[J]. 临床医学进展,2024,14(3):1901 - 1907.

[26]TAO Y L, LI Z K, YUAN J F, et al. Decoding chronic stress: From behavioral - molecular dynamics in mice to clinical implications of Cortisol and IL - 17 in depression severity[J]. J Affect Disord,2025,385:119412.

[27]MAO L J,REN X J,WANG X,et al. Associations between autoimmunity and depression: serum IL - 6 and IL - 17 have directly impact on the HAMD scores in patients with first - episode depressive disorder[J]. J Immunol Res, 2022,2022:6724881.

[28]ZHANG M J, HONG Y N, YU W M, et al. IL - 17 enhanced the susceptibility to fluoxetine resistance in depression via the JAK1 - STAT6 signaling pathway[J]. Int Immunopharmacol,2025,155:114513.

[29]BELUJON P,GRACE A A. Dopamine system dysregulation in major depressive disorders[J]. Int J Neuropsychopharmacol,2017,20(12):1036 - 1046.

[30]FINAN P H, SMITH M T. The comorbidity of insomnia, chronic pain, and depression: dopamine as a putative mechanism[J]. Sleep Med Rev,2013,17(3):173 - 183.

[31]UMFRESS A,SINGH S,RYAN K J,et al. Systemic administration of a brain permeable Cdk5 inhibitor alters neurobehavior[J]. Front Pharmacol,2022,13:863762.

[32]RATTANAWAN P. Correlations between hand dexterity and bimanual coordination on the activities of daily living in older adults with mild cognitive impairment[J]. Dement Geriatr Cogn Dis Extra,2022,12(1):24 - 32.

[33]NI R J,YUAN W J,WANG Y Y,et al. Microglia - mediated inflammation and synaptic pruning contribute to sleep deprivation - induced Mania in a sex - specific manner[J]. Transl Psychiatry,2025,15:285.

收稿日期:2025 - 12 - 20

作者简介:徐进(1980 -),男,河南驻马店人,医学硕士,副主任医师,主要从事中医药防治脑病的临床与基础研究。

通信作者:张杰,女,河南郑州人,医学博士,副主任医师,硕士研究生导师,主要从事中医药防治脑病的临床与基础研究。E - mail:jie830@163.com

编辑:刘凯歌