

# 基于网络药理学和细胞实验探讨槲皮素对抑郁症神经炎症的影响

刘国良, 范超, 赵晨琼, 蔡国梁, 武俸羽, 张颖, 孙佳杰, 刘侠, 付玉莹, 姚远\*

(哈尔滨体育学院运动人体科学学院, 黑龙江 哈尔滨 150008)

**摘要:** **目的** 基于网络药理学和细胞实验探讨槲皮素抗抑郁症神经炎症的作用。**方法** 采用脂多糖 (LPS) 诱导小胶质细胞炎症反应, 免疫荧光法检测 M1 型小胶质细胞标记物 iNOS、M2 型小胶质细胞标记物 Arg1 表达, 酶联免疫吸附法检测细胞上清液炎症因子 (IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-10、IL-4) 水平, 对槲皮素进行疗效评价。通过网络药理学和分子对接预测槲皮素抗神经炎症的关键靶点和潜在的信号通路。细胞实验对预测结果进行验证。**结果** 槲皮素能抑制 LPS 诱导的小胶质细胞炎症反应, 降低 iNOS 蛋白表达 ( $P<0.05$ ), 升高 Arg1 蛋白表达 ( $P<0.05$ ), 降低细胞上清液 IL-6、TNF- $\alpha$  水平 ( $P<0.05$ ), 升高 IL-10、IL-4 水平 ( $P<0.05$ ); 可作用于丝裂原活化蛋白激酶 1 (MAPK1)、白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、胱天蛋白酶 1 (CASP1) 等核心靶点, 参与抑郁症和神经炎症中 MAPK、IL17、NLRP3 信号通路的调节; 与核心靶点具有较好的结合能力, 其中与 MAPK1 的最强; 能降低 IL-17、MAPK1、MAPK8、NLRP3 炎性体表达 ( $P<0.05$ )。**结论** 槲皮素可能通过调节 MAPK1、IL-1 $\beta$ 、IL-6、CASP1 等靶点及 MAPK、IL-17 信号通路, 降低 NLRP3 炎性体表达, 纠正 LPS 诱导的小胶质细胞 M1、M2 型失衡, 发挥抗抑郁症神经炎症的作用。

**关键词:** 槲皮素; 抑郁症; 小胶质细胞极化; MAPK 信号通路; NLRP3 炎性体; 网络药理学; 细胞实验

**中图分类号:** R285.5; R966

**文献标志码:** B

**文章编号:** 1001-1528(2025)04-1363-07

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.04.050

抑郁症是一种严重限制心理社会功能并降低生活质量的常见疾病<sup>[1]</sup>, 小胶质细胞 M1、M2 表型转换介导的微环境对本病神经元命运有着决定性作用。M2 型小胶质细胞通过促进抗炎因子 (如 IL-10、IL-4) 的释放发挥神经保护作用<sup>[2-3]</sup>, 而 M1 型小胶质细胞通过促进促炎细胞因子 (如 IL-6、TNF- $\alpha$ ) 的释放引起神经炎症, 被认为是抑郁症的有希望的治疗靶点<sup>[4-5]</sup>。

槲皮素存在于许多中药中, 可通过抗炎、抗氧化应激等多种方式发挥抗抑郁作用, 如减少慢性不可预知应激模型小鼠海马 IL-6、TNF- $\alpha$  水平, 抑制环氧合酶-2 分泌, 降低一氧化氮表达<sup>[6]</sup>及脂多糖诱导抑郁症大鼠脑组织 TNF- $\alpha$  水平<sup>[7]</sup>。然而, 槲皮素对小胶质细胞相关炎症反应的调控机制尚不明确。因此, 本研究通过网络药理学和细胞实验探讨该成分在抑郁症中对小胶质细胞相关炎症的调控作用。

## 1 材料

**1.1 试剂与药物** 槲皮素 (批号 O29HB199514, 上海源叶生物科技有限公司)。脂多糖 (批号 34231201007, 北京索莱宝科技有限公司); HyClone MEM 培养基 (批号 PM150410, 武汉普诺赛生命科技有限公司); 胎牛血清

(批号 13011-8611, 浙江天杭生物科技股份有限公司); CCK8 试剂、 $\beta$ -actin (货号 C0038、AF2811, 上海碧云天生物技术股份有限公司); 兔抗 Arg1、iNOS、ERK、p-ERK、JNK、p-JNK [货号 ab300621、ab283319、ab17942、ab192591、ab47337、ab47337、ab822, 艾博抗 (上海) 贸易有限公司]。

**1.2 仪器** HF240 型 CO<sub>2</sub> 培养箱 (上海力申科学仪器有限公司); SmartCell800 型细胞计数仪 (上海萌薇生物医疗科技有限公司); ST-360 型酶标仪 (上海科华生物工程股份有限公司); JY600E 型电泳仪 (北京君意东方电泳设备有限公司); 5200Multi 型化学发光成像仪 (上海天能生命科学有限公司); GloMax 型酶标仪 (美国 Promega 公司)。

**1.3 细胞** BV2 小鼠小胶质细胞 (货号 CX0103, 武汉博士德生物工程有限公司)。

## 2 方法

**2.1 细胞培养及药物干预** 将 BV2 小胶质细胞接种于 MEM 完全培养基 (含 10% FBS 和 1% 双抗) 中, 于 37  $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub> 恒温培养箱中培养, 取对数生长期者进行实验。将槲皮素完全溶于 DMSO 中制成 1 mol/L 母液, 0.45  $\mu$ m 微孔

收稿日期: 2024-07-31

**基金项目:** 黑龙江省自然科学基金联合引导项目 (LH2022B014); 黑龙江省省属本科高校基本科研业务费项目 (2021KYYWF-FC04, 2023KYYWF-PY06, 2023KYYWF-TD03); 哈尔滨体育学院人才引进项目 (RC20-202113, RC20-202114)

**作者简介:** 刘国良 (1981—), 男, 博士, 副教授, 从事运动及中药防治中枢神经系统退行性疾病研究。Tel: 18903648808, E-mail: lgl1800@163.com

\* **通信作者:** 姚远 (1984—), 女, 博士, 副教授, 从事稀土发光材料研究。Tel: 15774548198, E-mail: yaoyuan841109@126.com

滤膜过滤，MEM 培养基分别稀释至 40、80  $\mu\text{mol/L}$ ，保存于  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  冰箱中。将细胞分为对照组、模型组和槲皮素 40、80  $\mu\text{mol/L}$  组，正常组细胞在 MEM 培养基中培养，模型组细胞给予 1  $\mu\text{g/mL}$  LPS，槲皮素各剂量组在造模前分别给予 40、80  $\mu\text{mol/L}$  药物培养 2 h。

2.2 CCK8 法检测细胞活性 取生长密度达到 80% 以上的 BV2 细胞，以每孔  $5\times 10^3$  个的密度接种于 96 孔板中培养 24 h。对照组替换新鲜培养液，继续培养 24 h；模型组替换新鲜培养液 2 h 后加入 1  $\mu\text{g/mL}$  LPS 溶液，继续培养 24 h<sup>[12]</sup>；槲皮素组分别替换含 10、20、40、80、160、200  $\mu\text{mol/L}$  药物的新鲜培养基培养 2 h 后，加入 1  $\mu\text{g/mL}$  LPS 溶液，继续培养 24 h，每孔加入 10  $\mu\text{L}$  CCK8 试剂，37  $^{\circ}\text{C}$  下孵育 4 h，采用酶标仪检测 450 nm 波长处吸光度，计算细胞存活率。

2.3 免疫荧光法检测 Arg1、iNOS 表达 收集干预后的 BV2 细胞，预冷 4% 多聚甲醛固定，10% 正常山羊血清封闭，加入 Arg1、iNOS 一抗，4  $^{\circ}\text{C}$  孵育过夜，加入 Alexa Fluor488 荧光二抗，常温孵育 1 h，用含 DAPI 的抗荧光淬灭封片剂封片，于荧光显微镜下观察。采用 ImageJ 软件计算平均荧光强度，目标蛋白表达。

2.4 ELISA 法检测炎症因子水平 按照 ELISA 试剂盒说明书，通过 GloMax 酶标仪检测 450 nm 波长处光密度，计算 IL-4、IL-10、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  水平，重复 3 次。

## 2.5 网络药理学

2.5.1 槲皮素抗抑郁症神经炎症靶点收集 使用 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)，以 SDF 格式绘制槲皮素三维化学结构，导入 PharmMapper (<http://www.lilab-ecust.cn/PharmMapper/>) 数据库获取潜在作用靶点。通过 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>) 收集抑郁症、神经炎症和小胶质细胞极化相关靶标，通过关键字 “major depressive disorder” “neuroinflammation” “microglial polarization” 进行搜索。将药物和疾病靶点数据导入在线 Venn 图制作网站 (<http://www.bioinformatics.com.cn/>)，取交集靶点。

2.5.2 PPI 网络构建 将槲皮素与抑郁症共同靶点上传到 STRING 数据库 (<https://string-db.org/>)，用于蛋白质-蛋

白质相互作用 (PPI) 分析。选择物种 “智人”，导出蛋白质相互作用网络，并将其以 “tsv” 格式保存，在 Cytoscapev 3.7.1 软件中构建可视化 PPI 网络图。

2.5.3 核心网络获取和关键目标预测 采用 CytoHubba 插件和 MCC 算法，对 PPI 互作网络中的靶点进行分析，根据其得分进行排序。

2.5.4 GO、KEGG 富集分析 使用 DAVID 平台对槲皮素与抑郁症、神经炎症重叠靶点进行分析，以  $P<0.05$  为筛选条件，取  $P$  值最小的前 15 个条目，通过生信平台进行可视化展示。

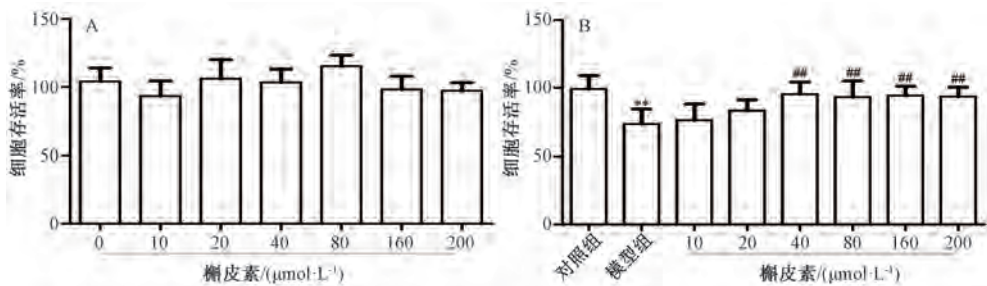
2.6 分子对接 从 PDB (<https://www.rcsb.org/>) 数据库中获取靶点蛋白的三维晶体结构，并且去除其原本带有小分子及水分子，通过 AutoDockTools 1.5.6 软件完成蛋白质加氢、计算电荷。从 TCSP 数据库中下载活性成分三维结构，并且使用 AutoDockTools 对小分子进行电荷平衡、可旋转的键检查，再根据受体活性中心选择对接盒子的范围，AutoDockvina 软件计算受体、配体对接，选择输出结果中结合自由能最低的结构，PyMol 2.4.1 软件进行可视化及美化。

2.7 蛋白免疫印迹法验证靶点蛋白表达 细胞分为对照组、模型组和槲皮素组 (80  $\mu\text{mol/L}$ )，按 “2.1” 项下方法培养后收集，加入适量 RIPA 裂解液提取总蛋白，BCA 法检测蛋白浓度，取等量样品进行 SDS-PAGE 凝胶电泳，转膜，5% 脱脂奶粉溶液封闭 2 h，加入一抗，4  $^{\circ}\text{C}$  孵育 12 h，TBST 洗涤，加入二抗 (1 : 1 000)，室温孵育 2 h，ECL 发光液显影，凝胶成像装置拍照，ImageJ 1.8.0 软件分析条带灰度值。

2.8 统计学分析 通过 SPSS 25.0 软件进行处理，数据以 ( $\bar{x}\pm s$ ) 表示，组间比较采用单因素方差分析和 LSD- $t$  检验。以  $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

## 3 结果

3.1 槲皮素对 LPS 诱导的 BV2 细胞的保护作用 如图 1A 所示，200  $\mu\text{mol/L}$  以下槲皮素作用 24 h 后，对 BV2 细胞无毒性。如图 1B 所示，LPS 诱导后，BV2 细胞存活率降低 ( $P<0.01$ )；40~200  $\mu\text{mol/L}$  槲皮素处理后，细胞存活率升高 ( $P<0.01$ )，为 80  $\mu\text{mol/L}$  时达到最大值。



注：与对照组比较，\*\*  $P<0.01$ ；与模型组比较，##  $P<0.01$ 。

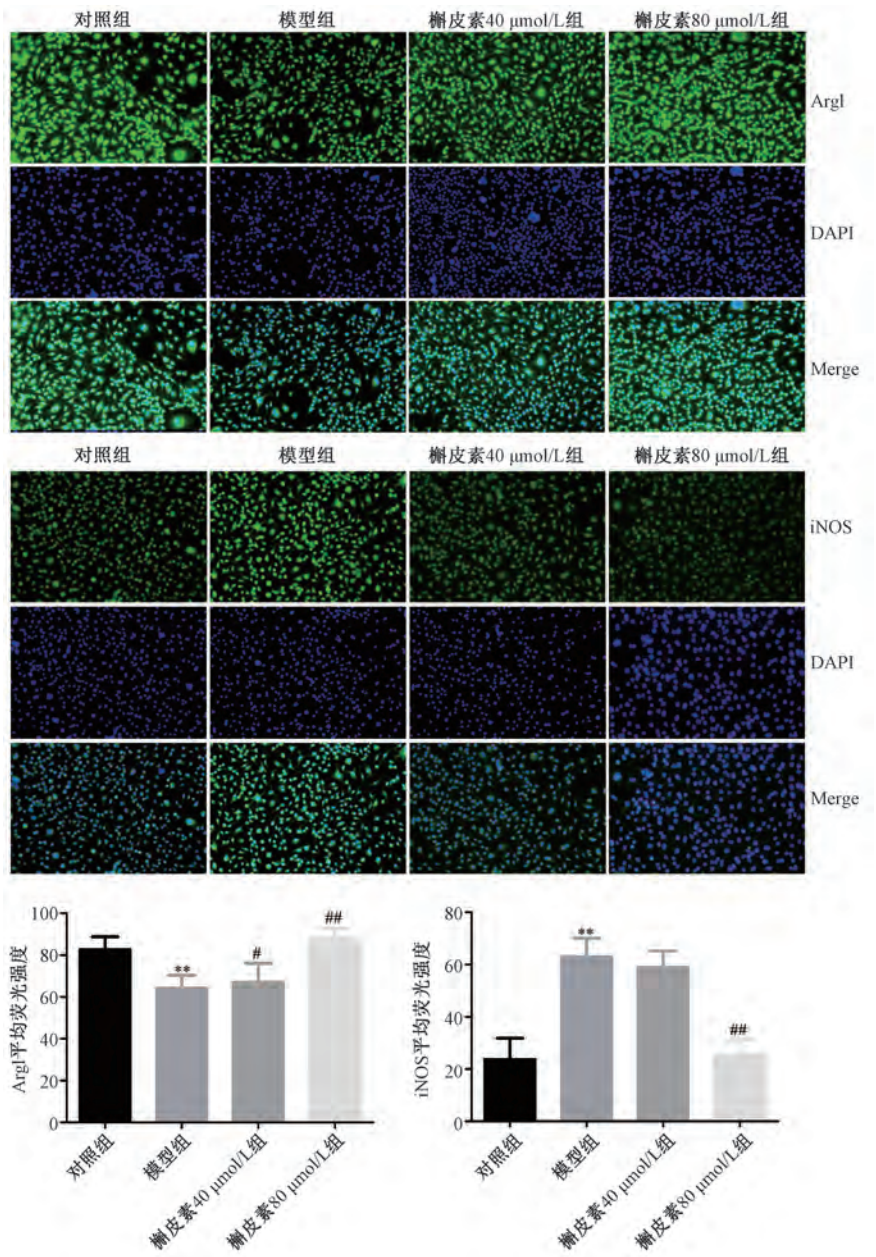
图 1 槲皮素对 LPS 诱导的 BV2 细胞存活率的影响 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=6$ )

3.2 槲皮素对 LPS 诱导的 BV2 细胞极化的影响 与对照组比较，模型组细胞 Arg1 平均荧光强度减弱 ( $P<0.01$ )；与

模型组比较，槲皮素 40、80  $\mu\text{mol/L}$  组细胞 Arg1 平均荧光强度增强 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。与对照组比较，模型组细



胞 iNOS 平均荧光强度增强 ( $P<0.01$ )；与模型组比较，槲皮素 80  $\mu\text{mol/L}$  组细胞 iNOS 平均荧光强度减弱 ( $P<0.01$ )，见图 2。在后续研究中，选择效果较佳的 80  $\mu\text{mol/L}$ 。



注：与对照组比较，\*\*  $P<0.01$ ；与模型组比较，#  $P<0.05$ ，##  $P<0.01$ 。

图 2 槲皮素对 LPS 诱导的 BV2 细胞 iNOS、Arg1 表达的影响 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=6$ )

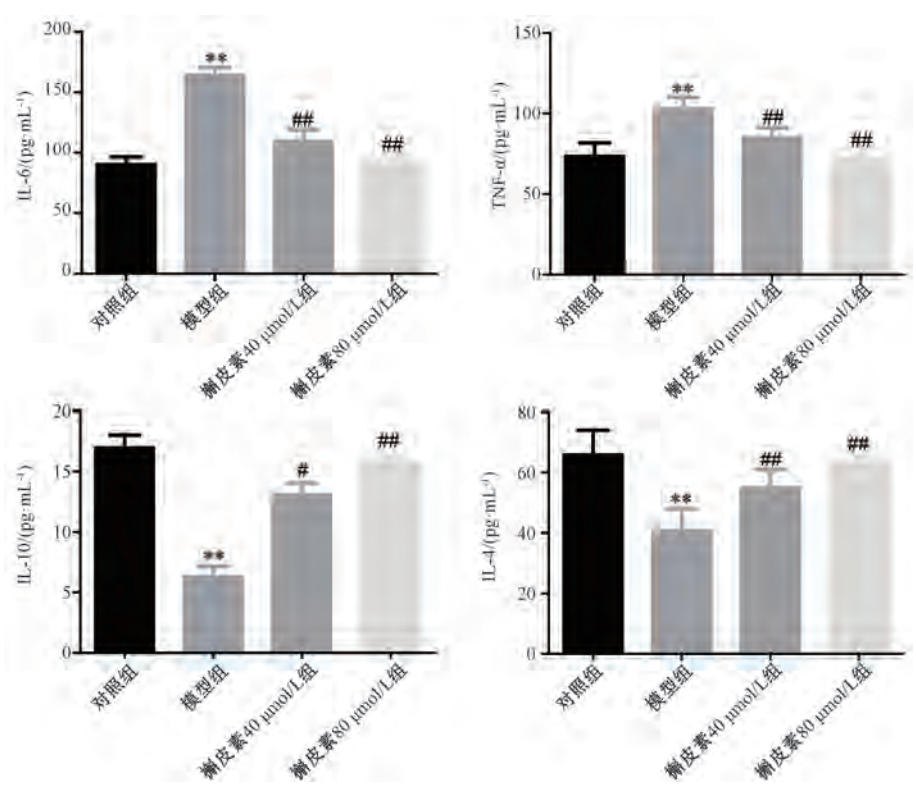
3.3 槲皮素对 LPS 诱导的 BV2 细胞上清液中炎症因子水平的影响 如图 3 所示，与对照组比较，模型组细胞上清液中 IL-6、TNF- $\alpha$  水平升高 ( $P<0.01$ )，IL-10、IL-4 水平降低 ( $P<0.01$ )；与模型组比较，槲皮素 40、80  $\mu\text{mol/L}$  组细胞上清液中 IL-6、TNF- $\alpha$  水平均降低 ( $P<0.01$ )，IL-10、IL-4 水平升高 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。

3.4 网络药理学

3.4.1 潜在作用靶点获取 以槲皮素和抑郁症交集作用靶点为研究对象，利用 Venn 在线软件进行绘图，得到槲皮素与抑郁症的 63 个共同靶点，包括白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、

IL-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、基质金属蛋白酶 9 (MMP9) 等，见图 4A。将槲皮素与神经炎症及小胶质细胞的共同靶点取交集，得到 50 个共同靶点，见图 4B，其中 13 个靶点 [如 IL-6、IL-17A、TNF 等 (紫色)] 与小胶质细胞极化相关，见图 4C~4E。

3.4.2 PPI 网络分析 PPI 网络由 63 个节点、453 条边组成，见图 5A。通过 CytoHubba 插件及其 MCC 算法识别核心网络中的集线器节点，并根据其得分进行排名，见图 5B (分数越高，核心网络中的节点越关键)，发现丝裂原活化蛋白激酶 1 (MAPK1)、丝氨酸/苏氨酸激酶 1 (AKT1)、半



注：与对照组比较，\*\*  $P<0.01$ ；与模型组比较，#  $P<0.05$ ，##  $P<0.01$ 。

图 3 槲皮素对 LPS 诱导的 BV2 细胞上清液中炎症因子水平的影响 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=6$ )

胱天冬酶-1 (CASP1)、TNF-α、IL-6 等较高。

3.4.3 GO、KEGG 富集分析 通过 DAVID 系统对 63 个抑郁靶点进行 GO 功能注释，获得了 335 个生物过程 (BP)、49 个细胞组分 (CC) 和 53 个分子功能 (MF)，通过  $P$  值选择前 15 个 GO 富集项，发现 BP 潜在作用靶点主要集中在炎症反应、凋亡过程的负调控、对 IL-6 的调节等方面，CC 潜在作用靶点主要集中在细胞间隙、树突、质膜等，MF 潜在靶点主要集中在蛋白激酶结合、蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性、生长因子受体结合等方面，见图 6A~6C。同时，KEGG 富集分析收集了 123 个信号通路，并通过  $P$  值筛选出前 15 条途径，主要包括 IL-17 信号通路、AGE-RAGE 信号通路、HIF-1 信号通路、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路等，见图 6D。

3.5 分子对接 对槲皮素与抑郁症、神经炎症和小胶质细胞极化的 13 个关键核心靶点蛋白 [MAPK1 (PDB: 6SLG)、TNF (PDB: 2az5)、IL-6 (PDB: 1n26)、IL-1B (PDB: 1ilr) 等] 进行分子对接，结果显示，其结合能均小于 -5 kJ/mol，说明蛋白可与活性成分自发结合，稳定性较好，其中槲皮素与 MAPK1 (ERK2) 的最低，为 -9.87 kJ/mol，与 IL-17A、TNF、IL-1B、IL-6 的也较低，见图 7。

3.6 细胞实验

3.6.1 槲皮素对 LPS 诱导的 BV2 细胞 IL-17 蛋白表达的影响 与对照组比较，模型组 BV2 细胞 IL-17 蛋白表达升高 ( $P<0.01$ )；与模型组比较，槲皮素组 IL-17 蛋白表达降低 ( $P<0.01$ )，见图 8。

3.6.2 槲皮素对 LPS 诱导的 BV2 细胞 MAPK 通路相关蛋白表达的影响 与对照组比较，模型组 BV2 细胞 p-ERK/ERK、p-JNK/JNK 蛋白表达升高 ( $P<0.01$ )；与模型组比较，槲皮素组 p-ERK/ERK、p-JNK/JNK 蛋白表达降低 ( $P<0.01$ )，见图 9。

3.6.3 槲皮素对 LPS 诱导的 BV2 细胞 NLRP3 通路相关蛋白表达的影响 与对照组比较，模型组凋亡相关斑点样蛋白 ASC、NLRP3 炎性体、Caspase-1 表达升高 ( $P<0.01$ )；与模型组比较，槲皮素组 ASC、NLRP3、Caspase-1 蛋白表达降低 ( $P<0.01$ )，见图 10。

4 讨论

抑郁症是复杂的精神障碍疾病，应激性刺激是引发抑郁发作的重要诱因<sup>[8]</sup>，小胶质细胞与应激诱导的精神和行为障碍有关，靶向小胶质细胞介导的神经炎症是治疗抑郁症药理作用的焦点。本研究发现，槲皮素可提高 LPS 诱导的 BV2 细胞存活率；纠正 LPS 诱导的 BV2 细胞 M1、M2 表型失衡，抑制小胶质细胞 M1 型活化，增加 M2 型活化；降低上清液 IL-6、IL-1β 水平，减少 LPS 诱导的 BV2 细胞促炎症因子的释放，有抗神经炎症潜力。

本研究通过网络药理学得到槲皮素、抑郁症和神经炎症的 50 个共同靶点，其中 13 个与小胶质细胞极化相关；通过 PPI 网络筛选槲皮素治疗抑郁症的关键靶点，包括 IL-6、TNF、IL1B、MAPK1、ASC 等；通过 CytoHubba 插件及其 MCC 算法识别核心网络中前 20 个靶基因，MAPK1、AKT1、CASP1、TNF、IL-6 等排名较高，其中 MAPK 被称



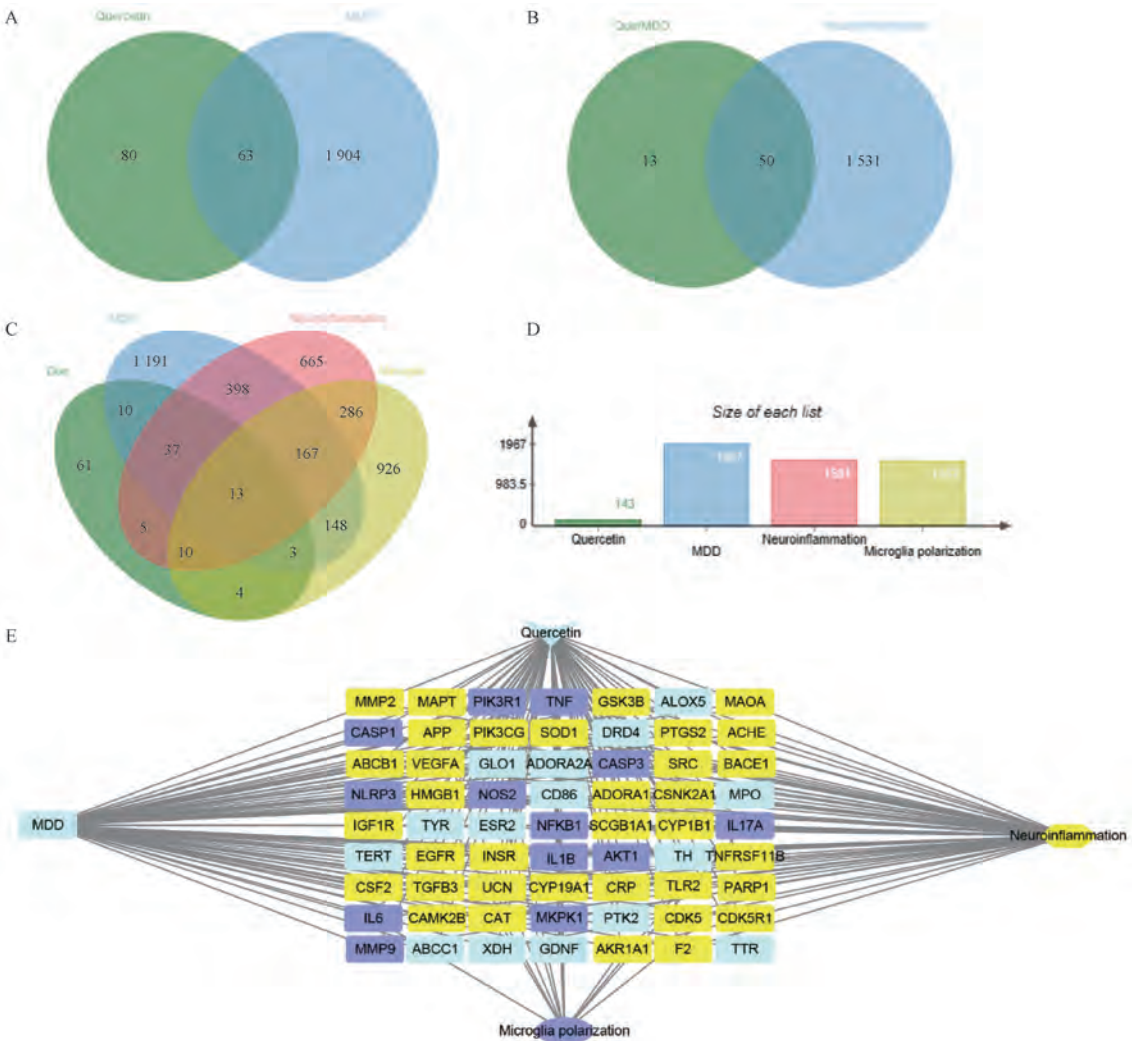


图 4 槲皮素与疾病靶点的网络分析图

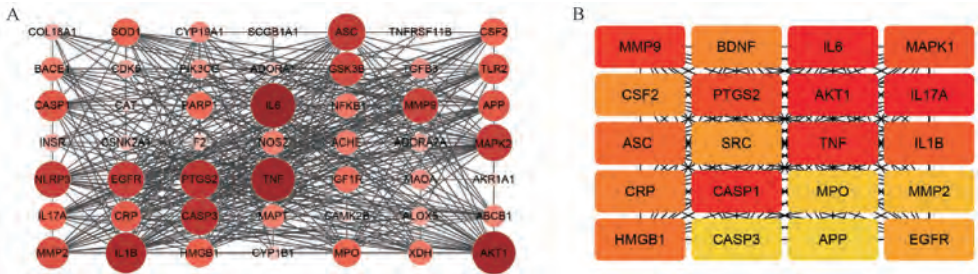


图 5 PPI 图和核心靶点

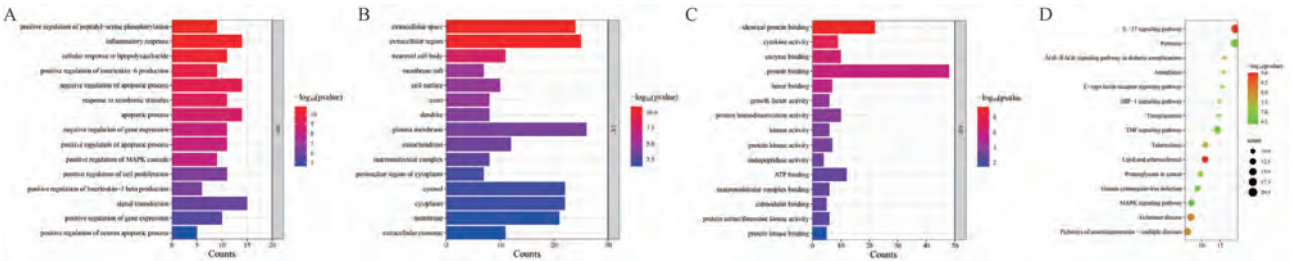


图 6 GO、KEGG 富集分析图

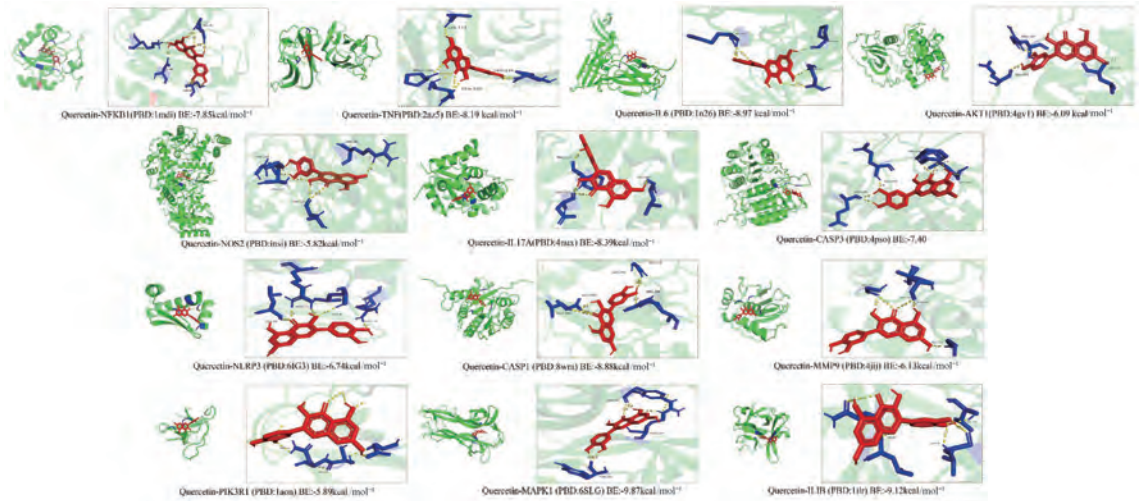
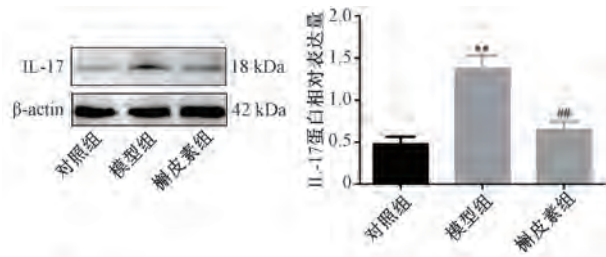
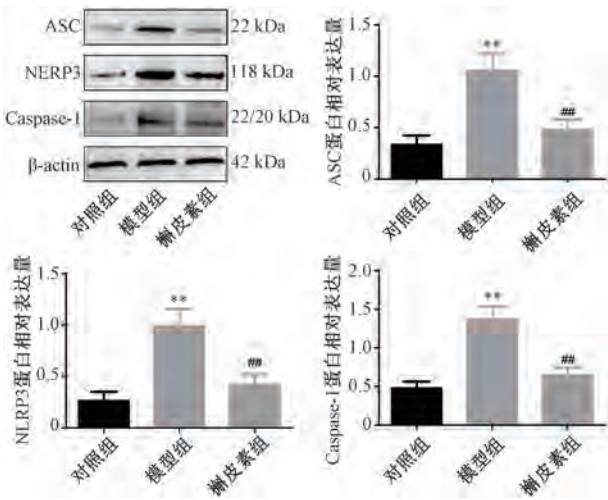


图 7 分子对接图



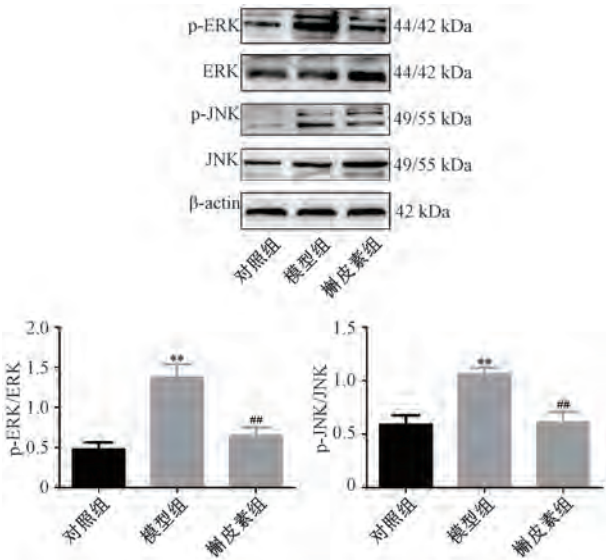
注：与对照组比较，\*\*  $P<0.01$ ；与模型组比较，##  $P<0.01$ 。

图 8 槲皮素对 LPS 诱导的 BV2 细胞 IL-17 蛋白表达的影响 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=6$ )



注：与对照组比较，\*\*  $P<0.01$ ；与模型组比较，##  $P<0.01$ 。

图 10 槲皮素对 LPS 诱导的 BV2 细胞 NLRP3 信号通路相关蛋白表达的影响 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=6$ )



注：与对照组比较，\*\*  $P<0.01$ ；与模型组比较，##  $P<0.01$ 。

图 9 槲皮素对 LPS 诱导的 BV2 细胞 MAPK 信号通路相关蛋白表达的影响 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=6$ )

为细胞外信号调节激酶 (ERK)，参与细胞增殖、分化、脂代谢等多种生化过程，其信号通路参与海马神经元细胞凋亡的调控，是抗抑郁作用机制之一<sup>[9-10]</sup>；Akt1 可通过多种

途径激活 NF- $\kappa$ B，从而调节许多参与炎症反应的基因，如 TNF- $\alpha$ 、IL-6<sup>[11-13]</sup>；CASP1 可通过与炎性体结合而发生激活，从而加工 pro-IL-1 $\beta$ 、pro-IL-18 等炎症因子，使其成熟并释放<sup>[14-15]</sup>。

KEGG 富集分析显示，上述基因与 IL-17、MAPK 信号通路发生和炎症调控密切相关。本研究将槲皮素与相应核心蛋白进行分子对接，发现其结合能均低于-5 kcal/mol，可有效地与关键蛋白结合。白细胞介素-17A (IL-17A) 是一种促进炎症细胞因子，其复合体与细胞膜上的受体结合可激活 Act1 和 TRAF6，从而激活 NF- $\kappa$ B，促进促炎因子分泌，导致炎症<sup>[16-17]</sup>。抑郁症患者血清 IL-17 及其特异性转录因子 ROR $\gamma$ t 水平升高<sup>[18]</sup>。在 LPS 诱导的抑郁小鼠模型中，小胶质细胞 M1 表型表达增加并导致 IL-17、IL-1 $\beta$ 、TNF 水平升高。在神经炎症过程中，MAPK 主要通过 ERK 和 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 途径发挥调节作用，其中前者称为 MAPK1，后者称为 MAPK，在细胞外刺激时，

MAPK 被激活并通过一系列磷酸化反应引起下游效应，包括 MAPK1/8，其促进炎症细胞的增殖、分化和迁移，并调节各种炎症因子（如 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6）的释放<sup>[19-20]</sup>。NLRP3 信号通路是 NF- $\kappa$ B 信号通路的下游分支，其炎症体被激活后分解为 ASC 和裂解的 caspase1，使 pro-IL-1 $\beta$  和 pro-IL-18 转移到 IL-1 $\beta$  和 IL-18，在中枢神经系统中发挥重要的促炎作用。本研究结果显示，槲皮素干预后，IL-17、pERK、p-JNK、ASC、NLRP3、Cespase-1 表达受到抑制。

综上所述，槲皮素可能通过调节 MAPK1、IL-1 $\beta$ 、IL-6、CASP1 等靶点及 MAPK、IL-17 信号通路，减少 NLRP3 炎症体表达，纠正 LPS 诱导的小胶质细胞 M1、M2 型失衡，从而发挥抗抑郁症神经炎症的作用。

参考文献：

[ 1 ] Proudman D, Greenberg P, Nellesen D. The growing burden of major depressive disorders (MDD) : Implications for researchers and policy makers[J]. *Pharmacoeconomics*, 2021, 39 ( 6 ) : 619-625.

[ 2 ] Prinz M, Masuda T, Wheeler M A, *et al.* Microglia and central nervous system-associated macrophages—from origin to disease modulation[J]. *Annu Rev Immunol*, 2021, 39: 251-277.

[ 3 ] 党圆圆, 张洪钿, 徐如祥. 小胶质细胞在中枢神经系统创伤后的双重作用及调控机制[J]. *中华神经创伤外科电子杂志*, 2016, 2(5): 305-312.

[ 4 ] 杨皓然, 刘丽娜, 葛 飞, 等. 基于海马小胶质细胞 M1 型极化研究逍遥散对 OVX 联合 CUS 焦虑抑郁模型大鼠的影响[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(20): 4964-4970.

[ 5 ] Yirmiya R, Rimmerman N, Reshef R. Depression as a microglial disease[J]. *Trends Neurosci*, 2015, 38(10): 637-658.

[ 6 ] Chen S, Tang Y H, Gao Y, *et al.* Antidepressant potential of quercetin and its glycoside derivatives: A comprehensive review and update[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 865376.

[ 7 ] Wang T Y, Yin Y J, Jiang X Y, *et al.* Exploring the mechanism of luteolin by regulating microglia polarization based on network pharmacology and *in vitro* experiments[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 13767.

[ 8 ] Remes O, Mendes J F, Templeton P. Biological, psychological, and social determinants of depression: A review of recent literature[J]. *Brain Sci*, 2021, 11(12): 1633.

[ 9 ] Bao M, Bade R, Liu H, *et al.* Astragaloside IV against

Alzheimer' s disease *via* microglia-mediated neuroinflammation using network pharmacology and experimental validation[J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 957: 175992.

[ 10 ] 朱 岳, 黄东梅, 鞠营辉, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨黄芪甲苷抗抑郁的作用机制[J]. *现代药物与临床*, 2022, 37(11): 2465-2474.

[ 11 ] Li X, Teng T, Yan W, *et al.* AKT and MAPK signaling pathways in hippocampus reveals the pathogenesis of depression in four stress-induced models[J]. *Transl Psychlat*, 2023, 13(1): 200.

[ 12 ] Zheng K, Lv B, Wu L, *et al.* Protecting effect of emodin in experimental autoimmune encephalomyelitis mice by inhibiting microglia activation and inflammation *via* MyD88/PI3K/Akt/ NF- $\kappa$ B signalling pathway[J]. *Bioengineered*, 2022, 13 ( 4 ) : 9322-9344.

[ 13 ] Li C, Zhao B, Lin C, *et al.* TREM2 inhibits inflammatory responses in mouse microglia by suppressing the PI3K/NF- $\kappa$ B signaling[J]. *Cell Biol Int*, 2019, 43(4): 360-372.

[ 14 ] Lin S P, Zhu L, Shi H, *et al.* Puerarin prevents sepsis-associated encephalopathy by regulating the AKT1 pathway in microglia[J]. *Phytomedicine*, 2023, 121: 155119.

[ 15 ] Khan M M, Ali S A, Qazi Y, *et al.* Anti-inflammatory effects of *Chrozophora plicata* uncovered using network pharmacology and *in-vivo* carrageenan paw edema model[J]. *Heliyon*, 2024, 10(3): e24617.

[ 16 ] Wang R, Maksymowych W P. Targeting the interleukin-23/ interleukin-17 inflammatory pathway: Successes and failures in the treatment of axial spondyloarthritis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 715510.

[ 17 ] Majumder S, McGeachy M J. IL-17 in the pathogenesis of disease: Good intentions gone awry[J]. *Annu Rev Immunol*, 2021, 39: 537-556.

[ 18 ] Wang M, Pan W, Xu Y, *et al.* Microglia-mediated neuroinflammation: A potential target for the treatment of cardiovascular diseases[J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 3083-3094.

[ 19 ] Hammouda M B, Ford A E, Liu Y, *et al.* The JNK signaling pathway in inflammatory skin disorders and cancer[J]. *Cells*, 2020, 9(4): 857.

[ 20 ] Li C, Zhao B, Lin C, *et al.* TREM2 inhibits inflammatory responses in mouse microglia by suppressing the PI3K/NF- $\kappa$ B signaling[J]. *Cell Biol Int*, 2019, 43(4): 360-372.