

黄芩苷对慢性不可预知温和应激模型小鼠海马炎症反应的影响及网络药理学分析

杨先进^{1*}, 李蕊², 杨佳丽^{3#}

¹嘉祥县中医院中医科, 山东 济宁

²河北中医药大学中医学院, 河北 石家庄

³河北中医药大学护理学院, 河北 石家庄

收稿日期: 2026年8月7日; 录用日期: 2026年9月1日; 发布日期: 2026年9月8日

摘要

目的: 整合网络药理学预测与体内动物实验, 探究黄芩苷改善慢性不可预知温和应激(CUMS)小鼠抑郁样行为、缓解海马炎症损伤的潜在分子机制。方法: 依托多个数据库筛选黄芩苷作用靶点与抑郁症疾病靶点, 取交集构建PPI蛋白互作网络, 完成GO、KEGG富集分析; 建立CUMS抑郁小鼠模型, 设置空白、模型、氟西汀、黄芩苷高低剂量组, 观测小鼠体重、旷场行为, 结合海马HE染色与ELISA检测IL-1 β 、IL-6、TNF- α 炎症因子水平。结果: 筛选出IL6、TNF、IL1B、CREB1等核心靶点, 富集通路集中于炎症反应、免疫应答、神经信号调控; 模型小鼠活动减少、海马神经元受损、炎症因子显著升高, 高剂量黄芩苷可显著改善小鼠行为与海马病理损伤, 下调炎症因子($P < 0.05$)。结论: 黄芩苷能够缓解CUMS诱导的抑郁行为与海马神经炎症, 其药效机制与调控炎症相关靶点通路密切相关, 为黄芩苷干预抑郁症神经炎症机制研究提供实验支撑。

关键词

黄芩苷, 慢性不可预知温和应激, 抑郁症, 网络药理学, 炎症反应

The Effect of Baicalin on Hippocampal Inflammatory Response in Chronic Unpredictable Mild Stress Model Mice and Network Pharmacological Analysis

Xianjin Yang^{1*}, Rui Li², Jiali Yang^{3#}

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 杨先进, 李蕊, 杨佳丽. 黄芩苷对慢性不可预知温和应激模型小鼠海马炎症反应的影响及网络药理学分析[J]. 临床医学进展, 2026, 16(9): 926-939. DOI: 10.12677/acm.2026.1693122

¹Department of Traditional Chinese Medicine, Jiaxiang County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jining Shandong

²College of Traditional Chinese Medicine, Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang Hebei

³School of Nursing, Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang Hebei

Received: August 7, 2026; accepted: September 1, 2026; published: September 8, 2026

Abstract

Objective: By integrating network pharmacological predictions with *in vivo* animal experiments, the potential molecular mechanisms by which baicalin improves depression-like behaviors and alleviates hippocampal inflammatory damage in mice with chronic unpredictable mild stress (CUMS) were explored. **Method:** Relying on multiple databases, the action targets of baicalin and the disease targets of depression were screened. The intersection was taken to construct the PPI protein interaction network, and GO and KEGG enrichment analyses were completed. A CUMS depression mouse model was established. Blank, model, fluoxetine, and baicalin high-dose and low-dose groups were set up. The body weight and open-field behavior of mice were observed. The levels of inflammatory factors IL-1 β , IL-6, and TNF- α were detected by hippocampal HE staining and ELISA. **Result:** Core targets such as IL6, TNF, IL1B, and CREB1 were screened out, and the enrichment pathways were concentrated on inflammatory responses, immune responses, and neural signal regulation. The activity of model mice was reduced, hippocampal neurons were damaged, and inflammatory factors were significantly increased. High-dose baicalin could significantly improve the behavior and hippocampal pathological damage of mice and downregulate inflammatory factors ($P < 0.05$). **Conclusion:** Baicalin can alleviate depressive behaviors and hippocampal neuroinflammation induced by CUMS. Its pharmacological mechanism is closely related to the regulation of inflammation-related target pathways, providing experimental support for the study of baicalin's intervention in the neuroinflammation mechanism of depression.

Keywords

Baicalin, Chronic Unpredictable Mild Stress, Depression, Network Pharmacology, Inflammatory Response

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

抑郁症(Depression)是临床常见的精神疾病之一, 发病率高达 15%~25% [1], 临床主要表现为持续而显著的情绪低落、自我价值感下降、躯体疲乏及失眠等, 严重者可出现自杀倾向或伴发认知功能障碍[2]。据世界卫生组织的数据显示, 全球有近 3.5 亿[3]抑郁症患者, 且患病人数呈逐年上升趋势。尽管抗抑郁药物已在临床上广泛应用, 但部分患者存在明显的耐药性和不良反应, 其弊端甚至超过治疗获益[4]。因此, 迫切需要探寻更为安全、有效的新型抗抑郁治疗策略。

近年来, 神经炎症在抑郁症发生发展中的作用受到广泛关注。慢性应激可激活中枢免疫炎症反应, 促进 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等促炎细胞因子释放, 进而影响神经递质代谢、神经内分泌调节、突触可塑性及海马神经元功能。海马作为情绪调控和应激反应的重要脑区, 对炎症刺激较为敏感。持续性炎症反应可导致海马神经元损伤和神经可塑性下降, 从而参与抑郁样行为的形成。因此, 从抑制神经炎症角度探

讨论抗抑郁药物作用机制具有重要意义。

黄芩苷(baicalin)是一种从中药黄芩(*Scutellaria baicalensis* Georgi)的干燥根中提取纯化的天然黄酮类化合物[5]。具有抗氧化、抗炎及神经保护等多重药理活性[6]。新近研究显示,黄芩苷能抑制小胶质细胞活化并促进脑缺血后神经功能恢复[7]。虽然已有研究证实黄芩苷具有一定的抗抑郁作用,但传统实验方法仍难以系统阐释其抗抑郁的作用机制。网络药理学由 Hopkins 于 2007 年首次提出[8],该方法从生物网络的角度解析疾病的发生发展过程,揭示药物与机体的相互作用,有助于推动新药的发现与临床应用。因此,整合网络药理学与动物实验研究,或可为揭示黄芩苷抗抑郁的潜在机制提供新的证据[9]。本研究拟通过网络药理学筛选黄芩苷干预抑郁症的潜在靶点及相关通路,并结合 CUMS 小鼠实验,从行为学、海马组织病理改变及炎症因子表达等方面进行验证,以期为黄芩苷干预抑郁症相关神经炎症提供实验依据。

2. 材料和方法

2.1. 资料收集

2.1.1. 网络在线工具

本次研究使用的网络在线公共数据库工具详见表(表 1)。

Table 1. Online databases and their URLs

表 1. 网络在线数据库及网址

Tool	URL
TCMSP	http://tcmospw.com/tcmosp.php
SwissTargetPrediction	http://www.swisstargetprediction.ch/index.php
Uniprot	http://www.uniprot.org/
SEA	http://sea.bkslab.org/
CTD	http://ctdbase.org/
TTD	https://idrblab.org/ttd/
GeneCards	http://www.genecards.org
DisGeNET	http://www.Disgenet.org/
STRING	https://string-db.org/
DAVID	https://david.ncifcrf.gov/
Veney	http://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/
Metascape	http://metascape.org/
Cytoscape	Install

2.1.2. 黄芩苷的 ADME 特性

黄芩苷的吸收、分布、代谢、排泄(ADME)特性数据来源于 TCMSP 数据库[10],该数据库收录了《中华人民共和国药典》记载的中药组分结构及其 ADME 性质,其中药物相似度(DL)和口服生物利用度(OB)[11]是评估化合物 ADME 特征的重要指标。本研究以 $OB \geq 30\%$ 且 $DL \geq 0.18$ 作为筛选标准,该标准对于中草药的开发与利用具有重要参考价值。

2.1.3. 黄芩苷相关靶点预测

从 SEA [12]、SwissTargetPrediction [13]及 CTD [14]等数据库检索黄芩苷相关作用靶点。将不同数据

库获得的靶点信息进行合并和去重,通过 UniProt 数据库将不同来源的靶点标识符统一转换为 UniProt ID,获得黄芩苷的预测靶点集合。

2.1.4. 抑郁症靶点获取

从 TTD, GeneCards [15]和 DisGeNET [16]数据库筛选抑郁症相关疾病基因。对不同来源的疾病靶点进行合并、去重和标准化处理,获得抑郁症疾病靶点集合。

2.1.5. 药物-疾病交集靶点筛选

将黄芩苷预测靶点与抑郁症疾病靶点导入 Venny 数据库,构建韦恩图,筛选两者共有靶点。

2.1.6. 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络的构建

使用 Cytoscape [17]软件建立了药物-疾病-靶标网络,以共有靶点作为黄芩苷治疗抑郁症的潜在相关靶点。利用 String 数据库平台,以中等置信度(0.4)构建黄芩苷与抑郁症共有靶点的 PPI 网络。借助 Cytoscape 软件中的 MCODE [18]插件和 CytoHubba 插件,分别识别功能相关模块及基于拓扑参数筛选排名前 11 的关键核心靶点。

2.1.7. GO 功能富集及 KEGG 通路富集

将交集靶点导入 Metascape 平台进行 GO 功能富集和 KEGG 通路富集分析。GO 分析包括生物过程、细胞组分和分子功能三部分。以 $P < 0.05$ 为筛选标准,选择排名靠前的富集条目进行可视化分析。

3. 动物实验

3.1. 动物

35 只 7 周龄雄性 ICR 小鼠,体质量 30 ± 5 g,购自河北医科大学实验动物中心。小鼠饲养于河北中医药大学第四附属医院动物中心,环境温度为 $22^{\circ}\text{C} \sim 25^{\circ}\text{C}$,相对湿度为 50%~60%,12 h 光照/黑暗循环,自由摄食饮水。

3.2. 药物

黄芩苷,纯度 $\geq 90\%$,购自西安云岳生物技术有限公司。盐酸氟西汀胶囊购自礼来苏州制药有限公司。IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α ELISA 检测试剂盒购自武汉赛维尔:IL-1 β (货号:GEM0002)、IL-6 (货号:GZEM0001)、TNF- α (货号:GZEM0004)。

3.3. 模型制备及治疗

将小鼠随机分成五组($n = 7/\text{组}$):对照(Control),模型组(model),CUMS + 氟西汀(FLU) (10 mg/kg),CUMS + 黄芩苷高剂量组(H-BA, 50 mg/kg)和 CUMS + 黄芩苷低剂量组(L-BA, 25 mg/kg)。根据前述方法进行为期 6 周的 CUMS 程序,在 CUMS 进行第 4 周时,每天胃内给药或 BA (25 mg/kg 或 50 mg/kg),除 Control 组中的小鼠外,所有治疗药物均通过胃管法给予小鼠。Control 组给予生理盐水,FLU 组给予氟西汀(10 mg/kg),H-BA 组和 L-BA 组分别给予相应剂量黄芩苷,持续至第 6 周末[19]。末次给药 24 h 后,采用异氟烷吸入法对小鼠实施安乐死。使用异氟烷雾化器(型号 R583S,深圳瑞德生命科学有限公司),以 1.0 L/min 氧气流量吸入 5%异氟烷(河北金达富制药有限公司,邢台,中国),持续吸入至呼吸与心跳完全停止。通过反射消失及生命体征完全消失确认死亡后,迅速采集血液及海马组织用于后续分析。

3.4. CUMS 程序

参照实验室前期方法[19]并加以改进,采用 CUMS 程序建立抑郁症模型。造模前将小鼠单笼饲养,

每日从表 2 所列刺激中选取 2 种，且保证连续两日刺激不重复，持续 6 周后行旷场实验等行为学检测。

Table 2. Chronic unpredictable mild stress protocol
表 2. 慢性不可预测轻度应激方案

Time	Stressors Descriptions	
	The First Stimulus	The Second Stimulus
Mon	Day and night reversal	Shaking
Tue	Noise	Ice water swimming
Wed	Foreign body	Humidity
Thu	Empty cage	Hot water swimming
Fri	Binding	Tilting
Sat	Peculiar smell	Tail clipping
Sun	Removing water	Fasting

3.5. 动物行为

使用动物行为活动记录分析系统检测并记录实验数据。每周称量体重一次。根据先前的研究[20]，使用旷场实验来评估运动小鼠活动和探索行为。将大小 80 × 80 × 50 cm 的黑色敞箱分成 25 个相等的正方形。在安静环境下，将每只小鼠单独放置在设备的中央，并观察 5 分钟。记录小鼠的行为，包括穿越格子数和直立次数。在每次实验结束时，用 75% 的乙醇和纯净水仔细清洗笼子，以确保实验数据的准确性。

3.6. HE 染色观察小鼠海马组织形态变化

行为学测试后，2%戊巴比妥钠腹腔内注射麻醉小鼠(华业环宇化工有限公司，中国北京)处死，断头取脑组织，将大脑在 4%多聚甲醛中固定 48 小时，常规石蜡包埋，切片，梯度乙醇水化，蒸馏水冲洗，苏木精染色 20 min，自来水冲洗，置于 1%盐酸乙醇溶液，取出后自来水继续冲洗，乙醇脱水，置于伊红染料中，脱水，透明，封片观察。

3.7. 酶联免疫吸附试验(ELISA 法)检测海马组织 IL-1 β ，IL-6，TNF- α 水平

将海马组织，剪碎，加入生理盐水，冰浴环境下匀浆，离心后留取上清液，按照 ELISA 法检测上清液中 IL-1 β ，IL-6 和 TNF- α 的水平，所有操作均按照试剂盒说明进行。

3.8. 统计学分析

采用 SPSS 26.0 统计软件分析数据，进行正态性检验，计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示，数据符合正态分布且方差齐时，多组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用 LSD 或 Tukey 法；不符合正态分布时，采用非参数检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

4. 结果

4.1. 黄芩苷 ADME 相关性质

从 TCMSP 数据库中获取黄芩苷 ADME 信息(表 3)。结果显示，黄芩苷的口服生物利用度为 40.12%，药物相似性为 0.75，提示其具有一定的成药性基础。黄芩苷分子量为 446.39，AlogP 为 0.64，Caco-2 参

数为-0.85, BBB 参数为-1.74, 提示黄芩苷口服吸收和组织分布具有一定特点, 但其血脑屏障通透性可能相对有限。

Table 3. Pharmacological molecular properties of baicalin
表 3. 黄芩苷的药理分子性质

Name	MW	AlogP	Hdom	Hacc	OB (%)	Caco-2	BBB	DL	TPSA
BA	446.39	0.64	6	11	40.12	-0.85	-1.74	0.75	187.12

4.2. 黄芩苷的靶点预测

利用网络在线工具共收集黄芩苷 179 个潜在靶点。其中, SwissTarget-Prediction 数据库预测得到 101 个潜在靶点; SEA 数据库预测得到 65 个潜在靶点; CDT 数据库预测得到 43 个潜在靶点。利用 Metascape 展示了潜在靶点的分布(图 1)。在外圈中, 绿色, 红色和蓝色表示来自 SWISS, CDT 和 SEA 的潜在靶点。在内部圆圈中, 表示三个数据库预测靶点的交集, 内部的蓝色或紫色连线连接相同靶点。

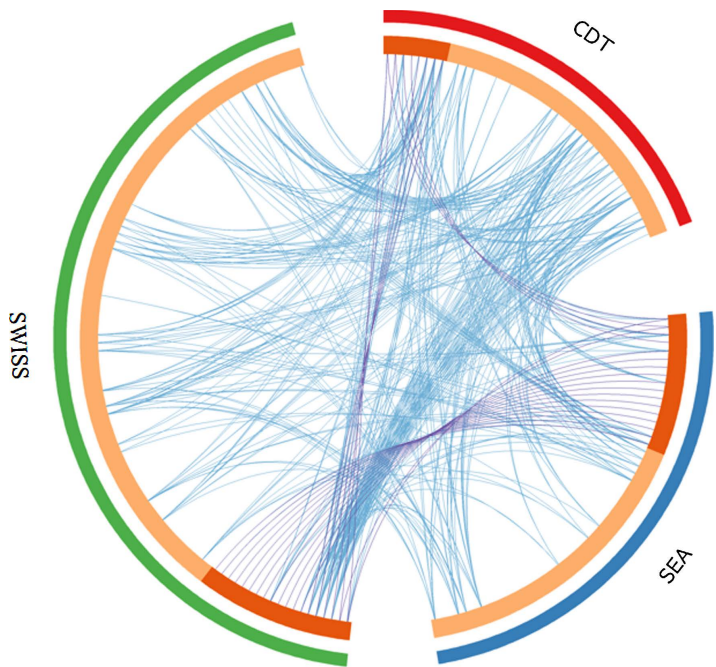


Figure 1. Circle diagram showing the distribution of potential targets
图 1. 潜在靶点分布的圆图

4.3. 共有靶点

将黄芩苷候选靶点与抑郁症疾病靶点进行交集分析, 获得黄芩苷干预抑郁症的潜在交集靶点(图 2)。韦恩图结果显示, 黄芩苷与抑郁症之间存在共同作用靶点 33 个, 提示黄芩苷可能通过调节这些交集靶点参与抑郁症相关病理过程。

4.4. PPI 网络图构建和核心基因

节点和边缘分别表示目标和 PPI 网络中目标的交互。STRING 数据库显示, 该网络具有 44 个节点和 167 个边缘, 圆圈代表黄芩苷抗抑郁的靶标, 边缘代表靶标之间的相互作用(图 3), 根据度值重新排列了

网络中的 33 个候选目标，将高节点度的前 10 个目标作为关键目标并置于中心位置。进一步通过 CytoHubba 插件进行拓扑分析，筛选获得 IL6、TNF、IL1B、NLRP3、PPARG、CASP8、TNFRSF1A、TP53、CREB1 等核心靶点(图 4)。上述核心靶点多与炎症反应、免疫调控、细胞凋亡及神经可塑性相关，提示炎症反应可能是黄芩苷干预抑郁症的重要生物学环节。

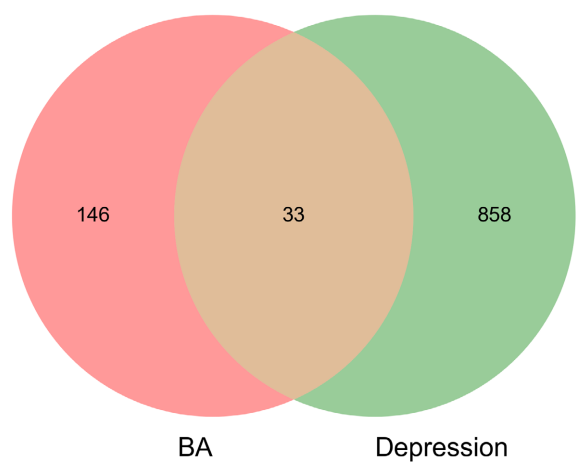


Figure 2. Venn diagram of baicalin and potential targets for depression
图 2. 黄芩苷和抑郁症潜在靶点的韦恩图

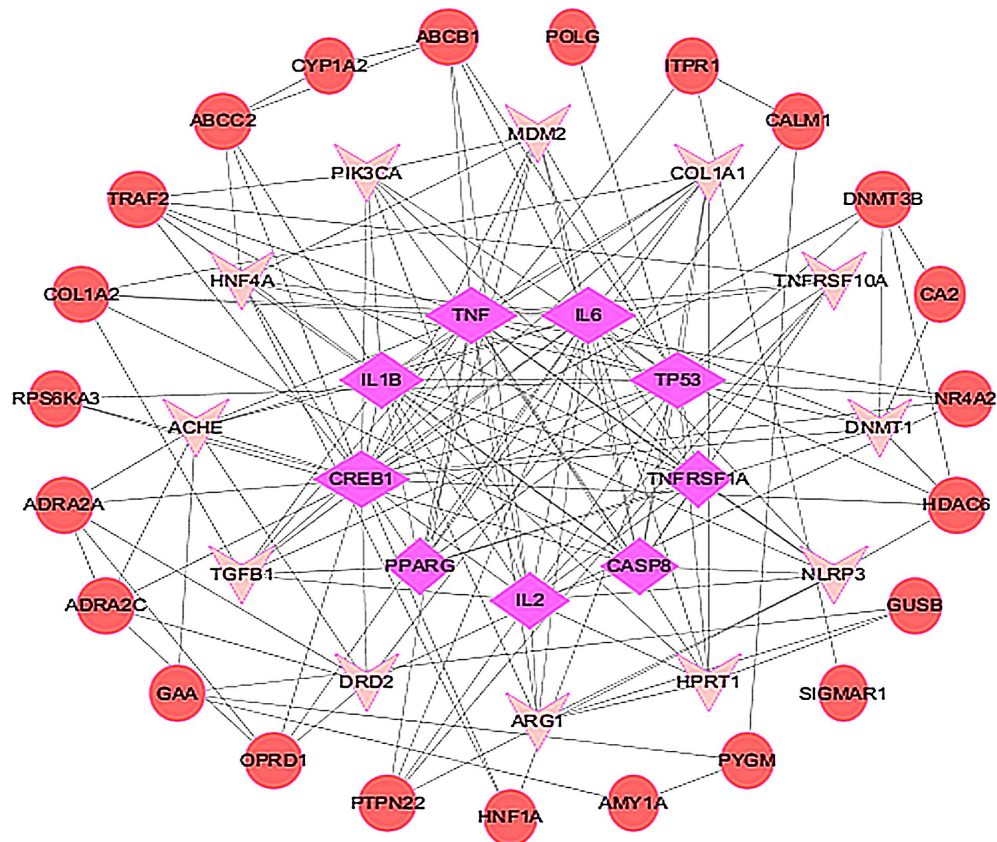


Figure 3. Protein-protein interaction (PPI) network of baicalin and depression
图 3. 黄芩苷和抑郁症的蛋白质互作 PPI 网络

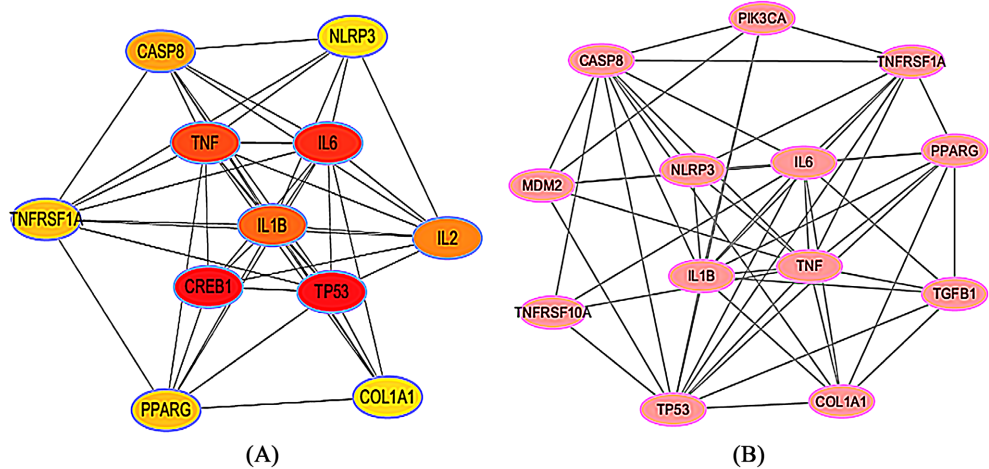


Figure 4. (A) Core genes of the PPI network and (B) Module diagram from MCODE analysis
图 4. (A) PPI 网络的核心基因和(B) MCODE 分析的模块图

4.5. GO 分析与 KEGG 分析

GO 功能富集分析结果显示，交集靶点主要富集于炎症反应、细胞因子介导的信号通路、免疫应答调控、细胞凋亡调节等生物过程；细胞组分主要涉及膜区、胞外区域及蛋白复合物等；分子功能主要涉及细胞因子活性、受体结合及转录因子结合等。KEGG 通路富集分析结果显示，交集靶点可能参与神经活性配体 - 受体相互作用、NOD 样受体信号通路、TNF 信号通路、炎症性肠病相关通路、阿尔茨海默病相关通路及多种免疫炎症相关通路。上述结果提示，黄芩苷干预 CUMS 模型可能与调节炎症反应和免疫信号通路密切相关(图 5、图 6)。

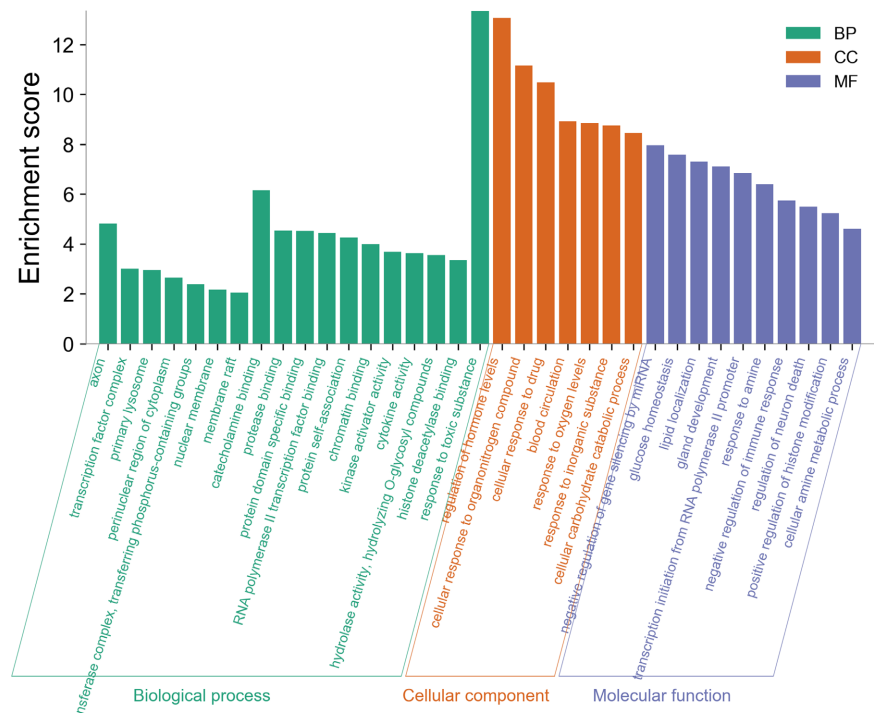


Figure 5. GO function annotations
图 5. GO 功能注释

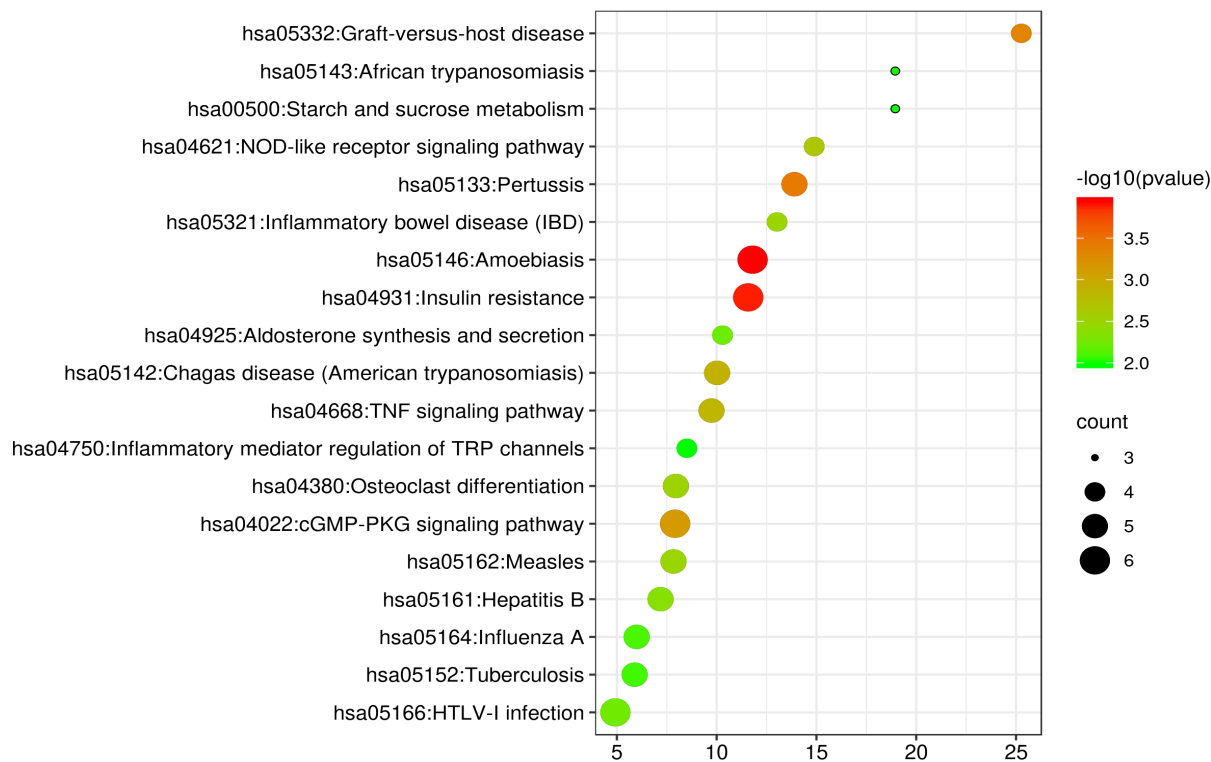


Figure 6. KEGG pathway enrichment analysis

图 6. KEGG 通路富集分析

4.6. 小鼠体重变化

在进行 CUMS 造模前, 测量各组小鼠体重, 差异无统计学意义($P > 0.05$) (表 4), CUMS 刺激后, 模型组小鼠体重较对照组明显下降, 提示慢性应激影响小鼠体质量增长($P < 0.05$); 给予药物治疗后, 与模型组相比, 黄芩苷高剂量组和氟西汀组小鼠体重均有明显增加($P < 0.01$), 且氟西汀组体重增加更加显著。结果提示, 黄芩苷高剂量可在一定程度上改善 CUMS 诱导的小鼠体重下降。

Table 4. Effect of baicalin on body weight in mice (g, $\bar{x} \pm s$, $n = 7$)

表 4. 黄芩苷对小鼠体重的影响(g, $\bar{x} \pm s$, $n = 7$)

Group	n	Body weight		
		Before CUMS	After 2 weeks CUMS	After last administration
Control	7	32.8 ± 1.8	36.5 ± 1.5	41.2 ± 2.6
Model	7	33.5 ± 2.0	$31.4 \pm 3.2^*$	$24.0 \pm 4.2^{**}$
FLU	7	32.3 ± 2.1	30.5 ± 2.2	$30.4 \pm 3.4^{**}$
H-BA	7	32.5 ± 3.9	30.0 ± 3.1	$29.3 \pm 3.8^{**}$
L-BA	7	33.5 ± 2.4	30.8 ± 2.0	26.0 ± 3.4

与对照组相比, $*P < 0.05$, $**P < 0.01$; 与模型组相比, $*P < 0.05$, $**P < 0.01$ 。

4.7. 小鼠水平穿越格数和直立次数

旷场实验(OFT)中, 与对照组相比, 模型组小鼠的走格数和直立次数显著降低($P < 0.01$) (表 5), 提示

CUMS 刺激可降低小鼠自主活动和探索行为。与模型组相比, 黄芩苷高、低剂量组与氟西汀组小鼠走格数和直立次数均显著统计学意义($P < 0.01$)。结果表明, 黄芩苷可改善 CUMS 诱导的小鼠自主活动和探索行为下降, 其中高剂量作用更为明显。

Table 5. Effects of baicalin on mice in the open-field test ($\bar{x} \pm s$, $n = 7$)

表 5. 黄芩苷对小鼠在旷场实验的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 7$)

Group	n	Number of walks	Number of stands
Control	7	199.1 $\pm$ 16.3	56.3 $\pm$ 10.1
Model	7	103.1 $\pm$ 20.8**	38.6 $\pm$ 6.6**
FLU	7	197.4 $\pm$ 19.4**	51.4 $\pm$ 5.7*
H-BA	7	191.7 $\pm$ 18.6**	47.3 $\pm$ 7.7*
L-BA	7	179.6 $\pm$ 29.1**	43.4 $\pm$ 7.0

与对照组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与模型组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

4.8. HE 染色结果

HE 染色结果显示, 对照组小鼠海马 CA1 区神经元排列整齐, 细胞形态完整, 胞核清晰, 组织结构较为正常。模型组小鼠海马 CA1 区神经元排列紊乱, 细胞数量减少, 可见核固缩、胞浆浓缩及细胞损伤等改变。与模型组比较, 氟西汀组和黄芩苷干预组海马 CA1 区神经元损伤减轻, 细胞排列较为规则, 组织结构有所改善。上述结果提示, 黄芩苷可减轻 CUMS 诱导的海马组织病理损伤(图 7)。

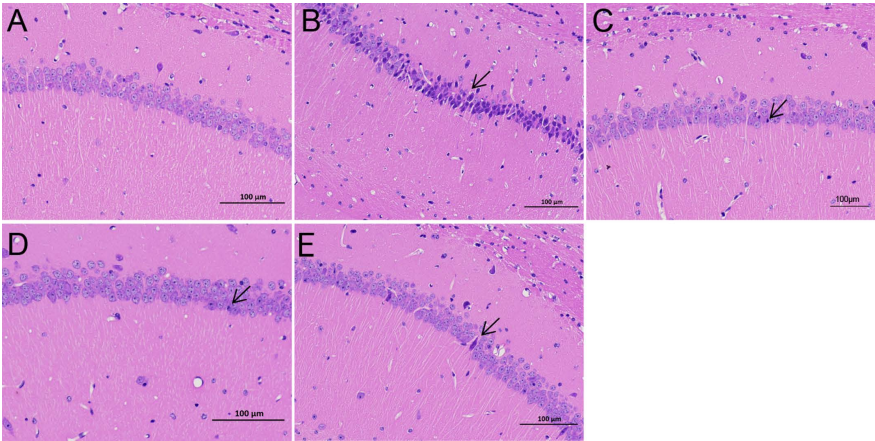
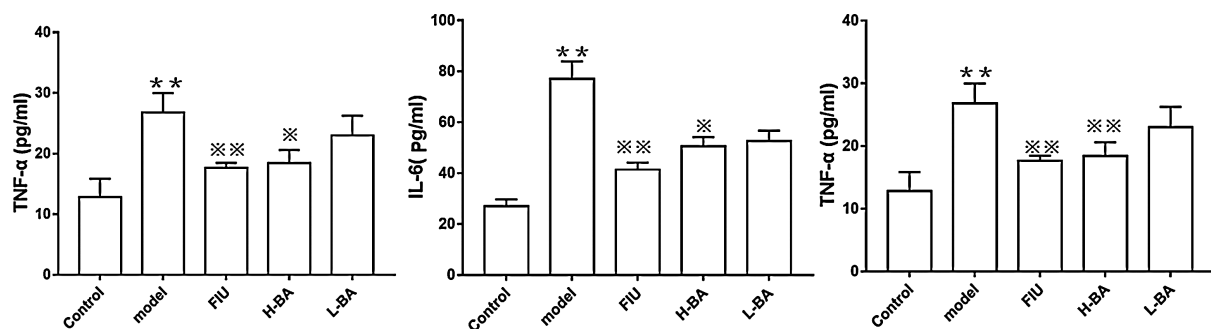


Figure 7. Effect of baicalin on HE staining in the CA1 region of the mouse hippocampus. The arrow indicates the damaged tissue ($\times 400$)

图 7. 黄芩苷对小鼠海马 CA1 区 HE 染色的影响。箭头提示受损的组织($\times 400$)

4.9. 酶联免疫吸附试验(ELISA 法)结果

ELISA 检测结果显示, 与对照组相比, 模型组小鼠血清 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平均显著升高($P < 0.05$), 提示 CUMS 可诱导明显的外周炎症反应。与模型组相比, 氟西汀组和黄芩苷高剂量组小鼠血清 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平均显著降低($P < 0.01$); 黄芩苷低剂量组上述炎症因子水平亦呈下降趋势, 其中 IL-6/TNF- α 差异具有统计学意义($P < 0.01$)。结果表明, 黄芩苷可减轻 CUMS 诱导的外周促炎反应, 且高剂量作用更为明显(图 8)。

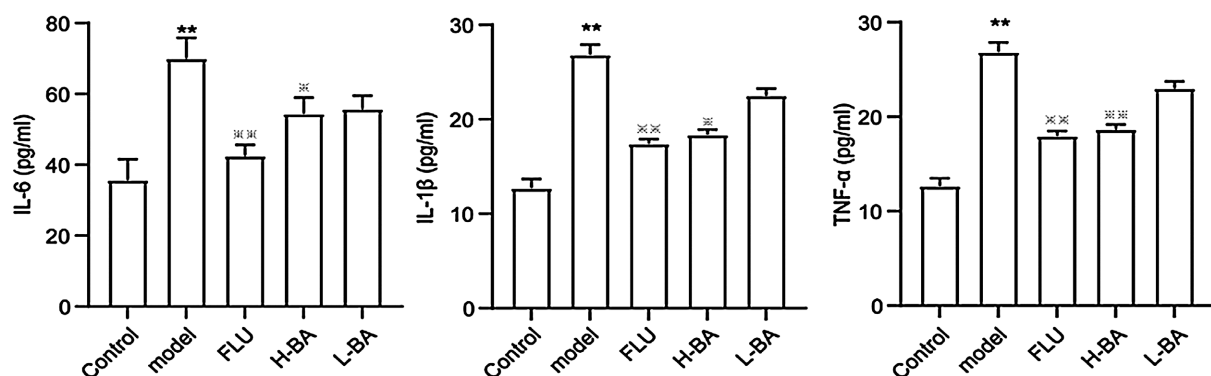


与对照组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$; 与模型组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$ 。

Figure 8. Effect of baicalin on pro-inflammatory factors in the serum. Data are presented as mean $\pm$ standard deviation ($n = 7$)

图 8. 黄芩苷对血清促炎因子的影响。数据以均值 $\pm$ 标准差表示($n = 7$)

进一步检测海马组织炎症因子水平。ELISA 结果显示, 与对照组相比, 模型组小鼠海马组织 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平均显著升高($P < 0.01$), 提示 CUMS 不仅诱导外周炎症反应, 也可促进海马局部炎症激活。与模型组相比, 氟西汀组和黄芩苷高剂量组小鼠海马 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平均明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 黄芩苷低剂量组对部分炎症因子具有一定下调趋势。结合血清 ELISA 结果, 黄芩苷对 CUMS 诱导的炎症反应具有外周和中枢双重调节作用, 其对海马炎症的改善可能与降低外周炎症负荷有关(图 9)。



与对照组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与模型组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

Figure 9. Effect of baicalin on pro-inflammatory factors in the hippocampus. Data are presented as mean $\pm$ standard deviation ($n = 7$)

图 9. 黄芩苷对海马促炎因子的影响。数据以均值 $\pm$ 标准差表示($n = 7$)

5. 讨论

大量研究表明, 神经炎症参与抑郁症的发病机制。高水平的促炎细胞因子(如 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6)已被证实与人类的抑郁症状及动物模型中的抑郁样行为密切相关, 揭示了先天免疫系统与抑郁症之间的重要联系[21]。重度抑郁症(MDD)患者血液和脑脊液中促炎细胞因子水平升高, 抑郁症自杀者死后脑组织样本中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的表达亦相应增加。IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等细胞因子可影响神经传递、神经内分泌功能及行为表现[22], 炎性细胞因子激活兴奋性毒性细胞级联反应, 导致海马和皮层细胞凋亡, 进而诱发抑郁样或焦虑样行为[23]。

黄芩苷是中药黄芩的主要活性成分之一,据报道可改善多种抑郁动物模型中的抑郁样行为。例如,黄芩苷可抑制 APPL2 转基因小鼠及慢性皮质酮诱导的抑郁症小鼠 APPL2/GR 信号通路,改善脑室下区 - 嗅球神经发生及海马神经发生[24];能调节丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的水平或活性,防止嗅球切除抑郁模型小鼠的细胞凋亡[25];并可逆转 CUMS 诱导的小鼠前额叶皮层 NLRP3 炎性小体激活及促炎细胞因子 IL-1 β 和 IL-6 表达升高,表明黄芩苷在抑郁症中具有抗炎作用[26]。尽管黄芩苷尚未作为临床抗抑郁药应用,但其抗抑郁作用已在多种抑郁动物模型中得到验证。黄芩苷具有显著的抗炎和神经保护效应,可发挥抗抑郁作用,且该化合物从草药黄芩根中分离获得,安全性良好,未见明显毒性反应[27]。这均提示黄芩苷具有更为广阔的临床应用前景。

网络药理学整合生物学、药理学及相关计算算法,可综合研究复杂的疾病 - 药物靶点关系[28]。本研究网络药理学分析结果显示,黄芩苷干预抑郁症可能涉及 IL6、TNF、IL1B、NLRP3、PPARG、CASP8、TNFRSF1A、TP53 和 CREB1 等多个核心靶点。其中,IL6、TNF 和 IL1B 是典型促炎细胞因子,参与中枢炎症反应和情绪障碍发生;NLRP3 炎性小体可促进 IL-1 β 成熟和释放,并参与慢性应激相关神经炎症;PPARG 与免疫炎症调节及小胶质细胞功能密切相关;CREB1 则与神经可塑性和情绪调控有关。这些结果提示,黄芩苷可能通过多靶点协同调节炎症反应、免疫应答及神经功能相关通路。本研究进一步检测了血清炎症因子水平,以回应黄芩苷血脑屏障通透性有限背景下其如何影响中枢炎症的问题。结果显示,CUMS 不仅升高海马组织 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平,也显著升高血清中相同促炎因子的表达,提示慢性应激可诱导外周炎症和海马炎症的同步激活。黄芩苷干预后,血清 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平明显下降,并伴随海马组织促炎因子降低及 CA1 区病理损伤减轻。该结果提示,黄芩苷可能并非完全依赖原型药物大量透过血脑屏障后直接作用于海马,而可能首先通过降低外周炎症负荷,减少外周炎症信号向中枢传递,从而间接减轻 CUMS 诱导的海马炎症反应。

这一解释也与本研究 ADME 预测结果相吻合。本研究结果显示,黄芩苷的 BBB 参数为-1.74,提示其血脑屏障通透性可能相对有限。因此,在解释黄芩苷抗抑郁及抗神经炎症作用时,应避免简单认为其主要通过原型药物直接进入脑组织发挥作用。结合本研究血清和海马 ELISA 结果,更合理的推测是:黄芩苷可通过调节外周免疫炎症状态,降低循环中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等促炎因子水平,进而减弱外周炎症对血脑屏障、脑血管内皮细胞和脑内免疫微环境的持续刺激,最终缓解海马局部炎症反应。由此,黄芩苷的中枢保护作用可能具有明显的“外周抗炎 - 中枢炎症缓解”特征[29]。

此外,黄芩苷口服给药后还可能受到肠道菌群代谢转化的影响。黄芩苷属于黄酮苷类化合物,原型化合物极性较强,跨膜转运和血脑屏障通透性均可能受限;而其经肠道菌群代谢后形成的黄芩素等代谢产物,可能具有更好的吸收特征和生物活性。因此,黄芩苷改善海马炎症反应还可能与肠道菌群介导的代谢转化、外周免疫稳态重塑以及外周 - 中枢炎症信号调节有关。不过,本研究尚未检测黄芩苷及其代谢产物在血液和脑组织中的浓度,也未开展肠道菌群或代谢组学分析,因此上述机制仍属于基于现有数据和文献提出的合理假说,后续仍需通过 LC-MS/MS 药代动力学、肠道菌群测序和代谢组学进一步验证。

本研究仍存在一定局限。首先,虽然补充的血清 ELISA 结果提示黄芩苷具有外周抗炎作用,并可能通过外周 - 中枢炎症联动影响海马炎症反应,但本研究尚未检测血脑屏障完整性相关指标,如紧密连接蛋白、血脑屏障通透性或脑血管内皮炎症状态,因此仍不能直接证明外周炎症下降与海马炎症减轻之间的因果关系。其次,本研究尚未检测血液和脑组织中黄芩苷原型及其主要代谢产物的含量,因而无法明确黄芩苷是否通过代谢产物入脑发挥作用。再次,虽然网络药理学提示 NLRP3、PPARG、IL6、TNF 和 IL1B 等靶点可能参与黄芩苷的抗炎作用,但本研究尚未通过 Westernblot、免疫荧光或细胞类型特异性标志物进一步验证,也不能确定黄芩苷主要作用于小胶质细胞、星形胶质细胞或神经元。后续研究应进一步结合血脑屏障功能检测、LC-MS/MS 药代动力学分析、肠道菌群 - 代谢物检测以及 IBA1/GFAP/NeuN

共定位分析, 明确黄芩苷在 BBB 通透性有限条件下调节中枢炎症的具体机制。

6. 结论

本研究基于网络药理学和 CUMS 小鼠实验发现, 黄芩苷可改善慢性应激诱导的小鼠体重下降、自主活动和探索行为减少, 减轻海马 CA1 区组织损伤, 并降低血清及海马组织中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平。结合 ADME 结果中黄芩苷 BBB 通透性可能有限的特点, 黄芩苷改善海马炎症反应的作用可能并不完全依赖原型药物直接入脑, 而可能与其外周抗炎作用、外周 - 中枢炎症信号调节及肠道菌群介导的代谢转化有关。本研究为黄芩苷干预抑郁症相关炎症反应提供了实验依据, 也为后续从“外周炎症 - 血脑屏障 - 海马神经炎症”角度阐明其抗抑郁机制提供了方向。

声 明

所有动物实验均遵循实验动物伦理相关要求, 并经河北中医药大学动物伦理委员会批准, 伦理审批号为 DWLL202303009。

基金项目

河北省研究生创新资助项目(NO.CXZZBS2024153)。

参考文献

- [1] Dong, X., Li, Z., Zheng, X., Mu, L., Zhang, G. and Liu, P. (2013) A Representative Prescription for Emotional Disease, Ding-Zhi-Xiao-Wan Restores 5-HT System Deficit through Interfering the Synthesis and Transshipment in Chronic Mild Stress-Induced Depressive Rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **150**, 1053-1061. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.10.018>
- [2] Liu, L., Tan, K.-R., Zhang, X.-H., et al. (2026) Lignans Alleviate Depression by Modulating the Gut-Brain Axis: Effect and Mechanism Based on Multi-Omics Analyses. *BioFactors*, **52**, e70122. <https://doi.org/10.1002/biof.70122>
- [3] Yan, T., He, B., Wan, S., Xu, M., Yang, H., Xiao, F., et al. (2017) Antidepressant-Like Effects and Cognitive Enhancement of Schisandra Chinensis in Chronic Unpredictable Mild Stress Mice and Its Related Mechanism. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 6903. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07407-1>
- [4] Arroll, B., Macgillivray, S., Ogston, S., et al. (2005) Efficacy and Tolerability of Tricyclic Antidepressants and SSRIs Compared with Placebo for Treatment of Depression in Primary Care: A Meta-Analysis. *The Annals of Family Medicine*, **3**, 449-456. <https://doi.org/10.1370/afm.349>
- [5] Ding, L., Jia, C., Zhang, Y., Wang, W., Zhu, W., Chen, Y., et al. (2019) Baicalin Relaxes Vascular Smooth Muscle and Lowers Blood Pressure in Spontaneously Hypertensive Rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **111**, 325-330. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.086>
- [6] Zhong, J., Li, G., Xu, H., Wang, Y. and Shi, M. (2019) Baicalin Ameliorates Chronic Mild Stress-Induced Depression-Like Behaviors in Mice and Attenuates Inflammatory Cytokines and Oxidative Stress. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, **52**, e8434. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20198434>
- [7] Yu, H., Yin, Z., Yang, S. and Ma, S. (2014) Baicalin Reverse AMPA Receptor Expression and Neuron Apoptosis in Chronic Unpredictable Mild Stress Rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **451**, 467-472. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.07.041>
- [8] Hopkins, A.L. (2007) Network Pharmacology. *Nature Biotechnology*, **25**, 1110-1111. <https://doi.org/10.1038/nbt1007-1110>
- [9] Zeng, L. and Yang, K. (2017) Exploring the Pharmacological Mechanism of Yanghe Decoction on HER2-Positive Breast Cancer by a Network Pharmacology Approach. *Journal of Ethnopharmacology*, **199**, 68-85. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.01.045>
- [10] Ru, J., Li, P., Wang, J., Zhou, W., Li, B., Huang, C., et al. (2014) TCMSP: A Database of Systems Pharmacology for Drug Discovery from Herbal Medicines. *Journal of Cheminformatics*, **6**, Article No. 13. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-6-13>
- [11] Wang, W., Liu, T., Yang, L., Ma, Y., Dou, F., Shi, L., et al. (2019) Study on the Multi-Targets Mechanism of Triphala on Cardio-Cerebral Vascular Diseases Based on Network Pharmacology. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **116**, Article

108994. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108994>
- [12] Keiser, M.J., Roth, B.L., Armbruster, B.N., Ernsberger, P., Irwin, J.J. and Shoichet, B.K. (2007) Relating Protein Pharmacology by Ligand Chemistry. *Nature Biotechnology*, **25**, 197-206. <https://doi.org/10.1038/nbt1284>
 - [13] Gfeller, D., Grosdidier, A., Wirth, M., Daina, A., Michielin, O. and Zoete, V. (2014) Swisstargetprediction: A Web Server for Target Prediction of Bioactive Small Molecules. *Nucleic Acids Research*, **42**, W32-W38. <https://doi.org/10.1093/nar/gku293>
 - [14] Wang, N., Zhao, G., Zhang, Y., Wang, X., Zhao, L., Xu, P., *et al.* (2017) A Network Pharmacology Approach to Determine the Active Components and Potential Targets of *Curculigo Orchoides* in the Treatment of Osteoporosis. *Medical Science Monitor*, **23**, 5113-5122. <https://doi.org/10.12659/msm.904264>
 - [15] Fishilevich, S., Nudel, R., Rappaport, N., Hadar, R., Plaschkes, I., Iny Stein, T., *et al.* (2017) GeneHancer: Genome-Wide Integration of Enhancers and Target Genes in GeneCards. *Database*, **2017**, bax028. <https://doi.org/10.1093/database/bax028>
 - [16] Piñero, J., Bravo, À., Queralt-Rosinach, N., Gutiérrez-Sacristán, A., Deu-Pons, J., Centeno, E., *et al.* (2016) DisGeNET: A Comprehensive Platform Integrating Information on Human Disease-Associated Genes and Variants. *Nucleic Acids Research*, **45**, D833-D839. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw943>
 - [17] Zhou, Y., Zhou, B., Pache, L., Chang, M., Khodabakhshi, A.H., Tanaseichuk, O., *et al.* (2019) Metascape Provides a Biologist-Oriented Resource for the Analysis of Systems-Level Datasets. *Nature Communications*, **10**, Article No. 1523. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09234-6>
 - [18] Bader, G.D. and Hogue, C.W. (2003) An Automated Method for Finding Molecular Complexes in Large Protein Interaction Networks. *BMC Bioinformatics*, **4**, Article No. 2. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-4-2>
 - [19] 曹亚飞, 张延红, 赵亚男, 等. 化浊解毒疏肝方对抑郁症模型小鼠学习记忆的改善作用[J]. 中成药, 2020, 42(7): 1732-1737.
 - [20] Zhao, Y.N., Cao, Y.F., Zhang, Y.H., Lu, Y., Ping, X., Qin, S., *et al.* (2020) *Nelumbo nucifera* Gaertn Stems (Hegeng) Improved Depression Behavior in CUMS Mice by Regulating NCAM and GAP-43 Expression. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2020**, Article ID: 3056954. <https://doi.org/10.1155/2020/3056954>
 - [21] de Oliveira, C.C., de Oliveira, C.V., Grigoletto, J., Ribeiro, L.R., Funck, V.R., Grauncke, A.C.B., *et al.* (2016) Anticonvulsant Activity of B-Caryophyllene against Pentylenetetrazol-Induced Seizures. *Epilepsy & Behavior*, **56**, 26-31. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.12.040>
 - [22] Fu, X., Jiao, J., Qin, T., Yu, J., Fu, Q., Deng, X., *et al.* (2020) A New Perspective on Ameliorating Depression-Like Behaviors: Suppressing Neuroinflammation by Upregulating PGC-1 α . *Neurotoxicity Research*, **39**, 872-885. <https://doi.org/10.1007/s12640-020-00292-z>
 - [23] Dantzer, R. (2018) Neuroimmune Interactions: From the Brain to the Immune System and Vice Versa. *Physiological Reviews*, **98**, 477-504. <https://doi.org/10.1152/physrev.00039.2016>
 - [24] Miller, A.H. and Raison, C.L. (2016) The Role of Inflammation in Depression: From Evolutionary Imperative to Modern Treatment Target. *Nature Reviews Immunology*, **16**, 22-34. <https://doi.org/10.1038/nri.2015.5>
 - [25] Gao, C., Du, Q., Li, W., Deng, R., Wang, Q., Xu, A., *et al.* (2018) Baicalin Modulates APPL2/Glucocorticoid Receptor Signaling Cascade, Promotes Neurogenesis, and Attenuates Emotional and Olfactory Dysfunctions in Chronic Corticosterone-Induced Depression. *Molecular Neurobiology*, **55**, 9334-9348. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1042-8>
 - [26] Yu, H.Y., Yin, Z.J., Yang, S.J., Ma, S. and Qu, R. (2015) Baicalin Reverses Depressive-Like Behaviours and Regulates Apoptotic Signalling Induced by Olfactory Bulbectomy. *Phytotherapy Research*, **30**, 469-475. <https://doi.org/10.1002/ptr.5550>
 - [27] Liu, X. and Liu, C. (2017) Baicalin Ameliorates Chronic Unpredictable Mild Stress-Induced Depressive Behavior: Involving the Inhibition of NLRP3 Inflammasome Activation in Rat Prefrontal Cortex. *International Immunopharmacology*, **48**, 30-34. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.04.019>
 - [28] Liang, X., Li, H. and Li, S. (2014) A Novel Network Pharmacology Approach to Analyse Traditional Herbal Formulae: The Liu-Wei-Di-Huang Pill as a Case Study. *Molecular BioSystems*, **10**, 1014-1022. <https://doi.org/10.1039/c3mb70507b>
 - [29] Yang, J., Chen, M., Zhang, W., Liu, J., Zhao, J., Ping, X., *et al.* (2025) Integrated Neurobehavioral and Organ-Specific Safety Profiling of Baicalin: Acute/Subacute Toxicity Studies. *Frontiers in Pharmacology*, **16**, Article ID: 1607919. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1607919>