

基于数据挖掘的治疗抑郁症肝郁气滞型 中药复方组方规律及作用机制的研究

曹诗雨*, 金 玥, 刘伯栋, 卢甜甜, 张奕珂

山东中医药大学中医学院, 山东 济南

收稿日期: 2025年8月5日; 录用日期: 2025年8月28日; 发布日期: 2025年9月5日

摘 要

目的: 基于文献数据挖掘和网络药理学方法探索中药复方治疗肝郁气滞型抑郁的规律和可能机制。方法: 收集中国知网、万方数据和维普三库自建库至今的相关文献。利用SPSS Modeler 18.0进行关联性分析和复杂网络分析, 利用SPSS Statistics进行聚类分析, 用药规律使用雷达图展示。检索TCMSP数据库获得关键中药的活性成分和靶点。利用GeneCards数据库获得抑郁症的靶点。对治疗靶点进行蛋白质-蛋白质相互作用分析、基因本体论(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析。结果: 共收集中药复方治疗肝郁气滞型抑郁的相关文献18篇, 涉及中药处方19首、中药67味, 分析得到核心组分3个。分析核心组分柴胡、甘草和茯苓, 得到80个活性成分, 靶向65个抑郁症相关靶点。核心靶点为前列腺素氧化环化酶2 (Prostaglandin-Endoperoxide Synthase 2, PTGS2)、细胞凋亡调节因子(Apoptosis Regulator Bcl-2, BCL2)、信号转导和转录激活因子3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3, STAT3)、和雌激素受体1 (Estrogen Receptor 1, ESR1)。富集的通路有cGMP-PKG信号通路、胆碱能突触(Cholinergic Synapse)、钙信号通路(Calcium Signaling Pathway)、雌激素信号通路(Estrogen Signaling Pathway)等。结论: 中药复方治疗肝郁气滞型抑郁以安神、补虚、清热为主。核心中药包含多成分, 作用于多靶点和多通路。

关键词

抑郁症, 肝郁气滞型, 数据挖掘, 网络药理学, 用药规律, 机制

Research on the Composition Rules and Mechanism of Traditional Chinese Medicine Formulas for Treating Depression of Liver Qi Stagnation Type Based on Data Mining

*通讯作者。

文章引用: 曹诗雨, 金玥, 刘伯栋, 卢甜甜, 张奕珂. 基于数据挖掘的治疗抑郁症肝郁气滞型中药复方组方规律及作用机制的研究[J]. 计算生物学, 2025, 15(2): 13-24. DOI: 10.12677/hjcb.2025.152002

Shiyu Cao*, Yue Jin, Bodong Liu, Tiantian Lu, Yike Zhang

School of Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan Shandong

Received: Aug. 5th, 2025; accepted: Aug. 28th, 2025; published: Sep. 5th, 2025

Abstract

Objective: To explore the pattern and possible mechanism of Chinese herbal compound for treating depression of liver qi stagnation type based on literature data mining and network pharmacology methods. **Methods:** Relevant literature was collected from CNKI, Wanfang Data and VIP Library since the establishment of the library. Medication patterns were demonstrated using radar charts. Correlation analysis and complex network analysis were performed using SPSS Modeler 18.0 and cluster analysis was performed using SPSS Statistics. TCMSP database was searched to obtain the active ingredients and targets of key herbal medicines. GeneCards database was used to obtain targets for depression. The targets were analyzed by protein-protein interaction network construction, gene ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment. **Results:** A total of 18 articles were collected from the literature related to the treatment of depression of liver qi stagnation type by Chinese herbal compound prescription, involving 19 Chinese herbal prescriptions and 67 Chinese herbal medicines, and three core components were obtained from the analysis. Analyzing the core components Radix Bupleuri, licorice and Poria Cocos (Schw.) Wolf., 80 active ingredients were obtained, targeting 65 depression-related targets. The core targets were prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (PTGS2), apoptosis regulator Bcl-2 (BCL2), signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), and estrogen receptor 1 (ESR1). The enriched pathways were cGMP-PKG signalling pathway, Cholinergic synapse, Calcium signalling pathway and Estrogen signalling pathway. **Conclusion:** The treatment of depression of liver qi stagnation type by Chinese herbal compound is based on tranquilizing the spirit, tonifying deficiency and clearing heat. The core Chinese medicines contain multi-components and act on multi-targets and multi-pathways.

Keywords

Depression, Liver Qi Stagnation Type, Data Mining, Network Pharmacology, Medication Patterns, Mechanisms

Copyright © 2025 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)是一种常见的心理障碍。该心理疾病会使人心情低落,情绪不稳定,甚至影响睡眠,导致机体的不良症状,如胸部满闷、食欲紊乱、肋肋胀痛等[1]。而致病原因中,肝郁气滞型占到了致病原因的 21% [2],肝郁气滞可引起肝郁脾虚、肝郁痰阻、肝郁痰瘀、肝郁血瘀、肝郁痰热等证,这些都是引发抑郁症的重要中医证候[3]。因此肝郁气滞是抑郁症早期的主要病机,从肝郁气滞为切入点治疗抑郁症对于早期干预治疗抑郁症具有重要意义。肝郁气滞型在抑郁症、卒中后抑郁症和女性抑郁症中居于首位[4]。世界卫生组织(WHO)报告,全球的抑郁症患者超三亿,引起的自杀死亡人数约 80 万[5]。而且,近年来的疫情使得发病年龄降低且发病率提升的趋势[6]。据估计,由于新冠肺炎大流行,全球新增

5320 万例重性抑郁症病例(增加 27.6%) [7]。这场疫情使大多数国家加强精神卫生系统的紧迫性增加。

尽管抑郁症的治疗取得了一定的进展,但是大多数抑郁症患者仍未得到治疗或者治疗不足[8]。临床上,医师多采用“试错”方法来选择患者的最佳治疗计划。苯己肼、氟西汀、舍曲林等临床常用抗抑郁药物,需长期服药,可能出现不良反应或药物依赖性,服药程序复杂,若停药后会复发,这些弊端使得西药在一定程度上受到限制[9]。在这样的背景下,寻找“简、便、验、廉”的治疗方案对抑郁症患者的精神和身体都尤为重要。使用中药替代有副作用的传统药物来缓解抑郁症状,越来越受到患者的欢迎。中医药药理成分多,靶向的靶点和通路多靶点,毒副作用较小,可以最大限度地减少药物负荷和伴随的副作用,具有“增效减副”的优势[10]。中药复方解郁方、解郁合欢汤、柴胡加龙骨牡蛎汤、解郁丸等都取得了较好的治疗效果[11]-[13]。因此,在充分论证的基础上,针对肝郁气滞型抑郁症的中医证候进行深入挖掘与研究,并选择临床疗效显著、研究基础扎实的中药复方作为重点研究对象,将为该疾病的中医药防治提供有力证据。

2. 方法

2.1. 文献收集

本研究以中国知网(CNKI)、万方数据、维普三大数据库为数据来源,以 $SU = (\text{抑郁} + \text{抑郁症} + \text{郁证} + \text{脏躁} + \text{梅核气} + \text{焦虑症} + \text{瘵病} + \text{不寐} + \text{郁病}) + (\text{肝郁气滞} + \text{肝气瘀滞} + \text{肝气郁结}) \text{ AND } TKA = (\text{方} + \text{方剂} + \text{组方} + \text{复方} + \text{汤} + \text{散} + \text{丸}) - (\text{Meta} + \text{Meta 分析} + \text{网络药理学} + \text{鼠} + \text{细胞} + \text{联合} + \text{针刺})$ 为检索式,检索并收集关于中药复方治疗抑郁症肝郁气滞型的文献。检索时间为建库至 2024 年 12 月。

2.2. 文献纳排标准

文献的纳入标准:① 试验性的研究论文;② 病例为抑郁症且属肝郁气滞型;③ 试验方案(随机性、分组等)信息完整;④ 抗抑郁的临床效果明确;⑤ 中药复方。

排除标准:① 病例为肝郁气滞型以外的其他证型;② 治疗方案为中、西药联用;③ 治疗方案为与针灸、推拿等辅助疗法联用;④ 实验数据或检测的指标有误;⑤ 来源不明或与临床的实际情况明显不符;⑥ 动物/细胞实验、科普类文献及综述。

2.3. 规范化处理

筛选出来的文献的处方用药,参照 2020 年版《中华人民共和国药典》《中华本草》和《中药学》对中药名称、性味归经、药物分类等进行规范化处理。

2.4. 数据分析

数据信息由双人核对录入,以保障其准确性,以保证数据挖掘结果准确可信。

(1) 中药使用频次的分析:统计纳入文献中方剂所含的草药,创建 Excel 表格,进行药物频次统计分析。

(2) 功效、性味、归经分析:统计纳入文献中方剂所含草药的功效、性、味和归经,使用雷达图对数据进行可视化展示。

(3) 聚类分析:依据检索结果,统计分析 with 抑郁相关的中药复方及其作用机制,建立矩阵文本,使用 SPSS Statistics 软件的系统聚类分析,进行聚类。

(4) 用药规律统计与分析:将所包含的中药,使用 SPSS Modeler 18.0 中的 Apriori 算法建模和关联规

则分析；使用 SPSS Modeler 18.0 中的 web 模块和 Cytoscape 软件绘制中药的复杂网络图。分析得出关键中药。

(5) 关键中药的成分和靶点分析：检索 TCMSP 数据库(口服生物利用度 $\geq 30\%$ ，类药性 ≥ 0.18 和血脑屏障 ≥ -0.3)筛选关键草药的有效成分；根据有效成分，在 TCMSP 数据库中检索相应靶点。抑郁症相关靶点从 GeneCards 数据库获取。关键中药治疗抑郁症的靶点采用 Venny 2.1.0 获得。采用 Cytoscape 软件构建中药-活性成分-治疗靶点网络图。对治疗靶点进行蛋白质-蛋白质相互作用分析(STRING 数据库)、基因本体论(GO)富集分析以及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路的富集分析。

3. 结果

3.1. 数据挖掘结果

3.1.1. 抑郁症药方的中药使用频率

共筛选出 18 篇文献，含 19 首中药处方、中药 67 味，中药总计使用频数为 178 次，其中频次最高的前十味中药为柴胡(17 次)、甘草(14 次)、茯苓(7 次)、郁金(7 次)、合欢皮(6 次)、香附(6 次)、白芍(6 次)、川芎(5 次)、酸枣仁(5 次)、远志(5 次)。

3.1.2. 抑郁症药方的药物功效使用情况

参照《中药学》，将所收集到的中药进行药物功效分类，67 味中药共涉及 14 种功效分类，频次最高的为安神药(12 次，19.67%)、补虚药(11 次，18.63%)和清热药(11 次，18.63%)。见图 1。

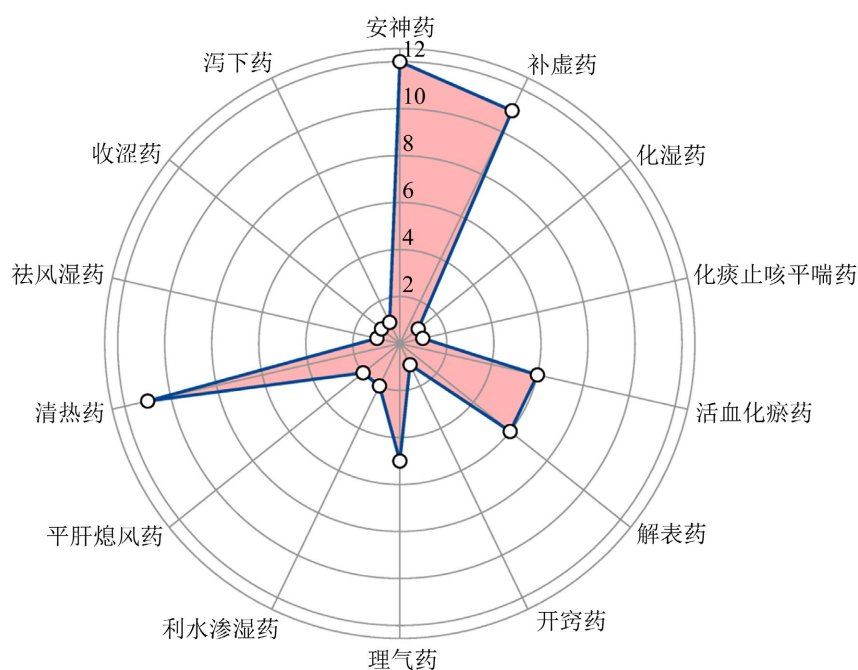


Figure 1. The statistical classification of medicinal efficacy for 67 herbs from 18 literature studies on Traditional Chinese Medicine treatment of depression

图 1. 18 篇中医药治疗抑郁症文献中的 67 味草药的药物功效分类统计

3.1.3. 抑郁症药方的药味、药性使用情况

参照《中华人民共和国药典》和《中华本草》，67 味中药中以甘味(27 次，42.19%)和苦味(21 次，32.81%)频次最高；药性中，以寒(24 次，42.19%)和温(18 次，32.81%)频次最高。见图 2。

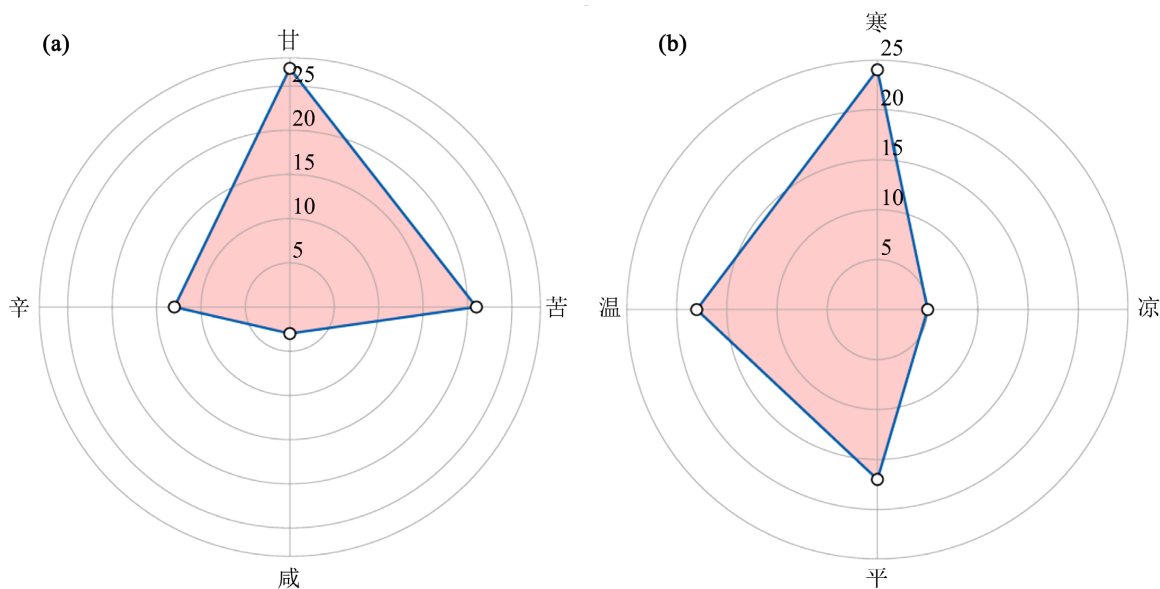


Figure 2. Classification statistics of the medicinal flavors (a) and properties (b) of 67 herbs from 18 literature studies on traditional Chinese medicine for depression treatment
图 2. 18 篇中医药治疗抑郁症文献中的 67 味草药的药味(a)和药性(b)归类统计

3.1.4. 药物的归经使用情况

参照《中华人民共和国药典》和《中华本草》，67 味中药累计出现 179 次归经，其中频次最高的前五位为肝经(39 次，21.79%)、心经(31 次，17.32%)、肺经(23 次，12.84%)、脾经(22 次，12.29%)和胃经(18 次，10.06%)。见图 3。

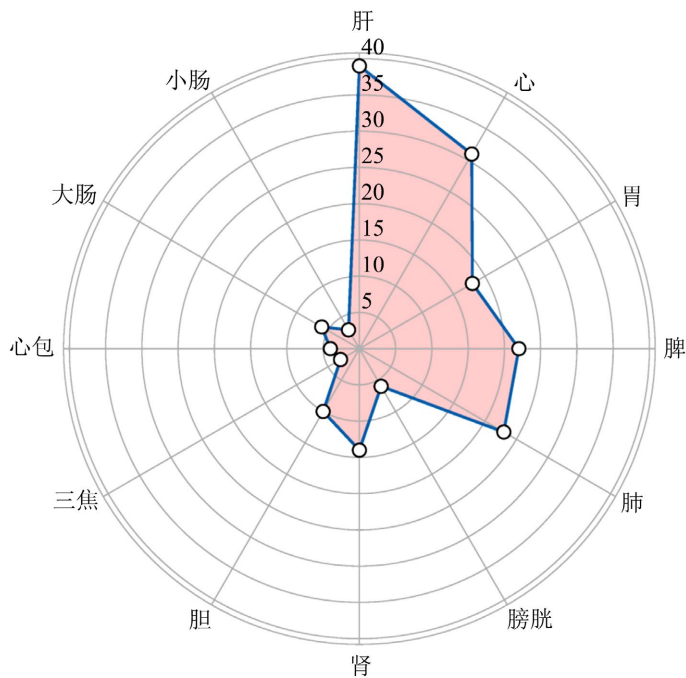


Figure 3. Classification statistics of the meridian tropisms of 67 herbs from 18 studies on traditional Chinese medicine for depression treatment
图 3. 18 篇中医药治疗抑郁症文献中的 67 味草药的归经类别统计

3.1.5. 药物的关联分析

使用 SPSS Modeler 18.0 的 Apriori 算法对抑郁症方剂用药进行建模，设置支持度 > 30%、置信度 > 90%、最大前项数为 2，得到 7 个核心药物组合。见表 1。

Table 1. Core medication combinations in 18 literature studies on Traditional Chinese Medicine for depression treatment n(%)
表 1. 18 篇中医药治疗抑郁症文献中的核心药物组合 n(%)

后项	前项	支持度百分比	置信度百分比
柴胡	香附	33.33333	100
柴胡	合欢皮	33.33333	100
甘草	茯苓	38.88889	100
柴胡	茯苓	38.88889	100
柴胡	茯苓 and 甘草	38.88889	100
甘草	茯苓 and 柴胡	38.88889	100
柴胡	甘草	72.22222	92.30769

3.1.6. 高频药物复杂网络图

运用 SPSS Modeler 18.0 绘制抑郁症高频用药的复杂网络图，再用 Cytoscape 实现网络可视化，以线条粗细表示药物间的关联程度，其中柴胡、甘草、远志、白芍、茯苓、郁金显示出较强的链接。见图 4。

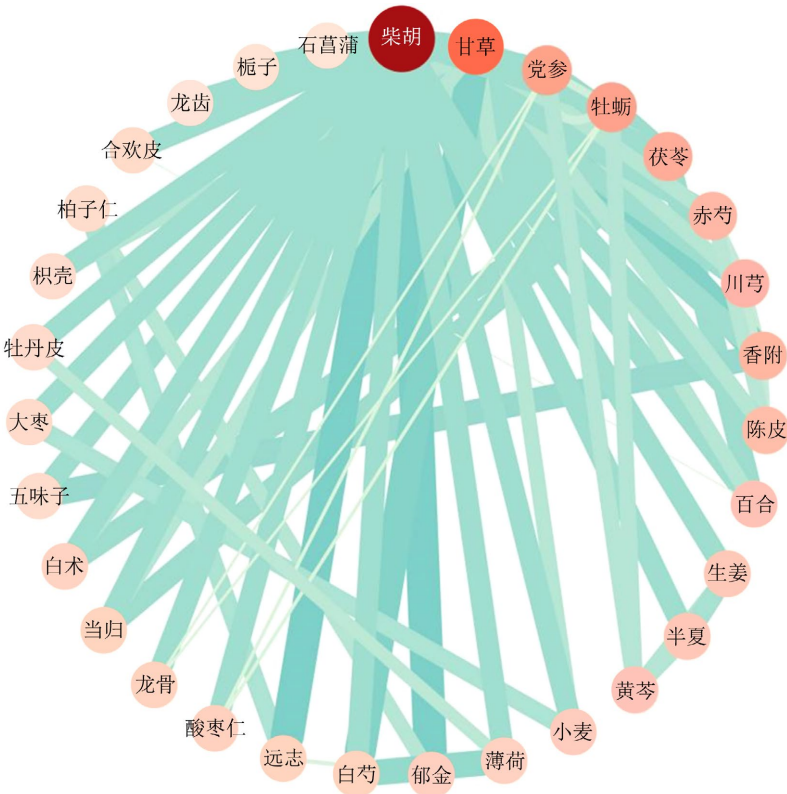


Figure 4. High-frequency drug combination network diagram from 18 literature studies on Traditional Chinese Medicine for depression treatment
图 4. 18 篇中医药治疗抑郁症文献中的高频药物复杂网络图

3.1.7 高频药物聚类分析

基于功效、性、味和归经，用 SPSS Statistics 22.0 对高频药物聚类分析。采用组间连接的聚类分析方法得到 3 类：(1) 白术、大枣、当归、甘草、薄荷；(2) 白芍、赤芍、牡丹皮、栀子、黄芩；(3) 柴胡、茯苓、郁金、合欢皮、香附、川芎、酸枣仁、远志、枳壳、龙骨、陈皮、石菖蒲。见图 5。

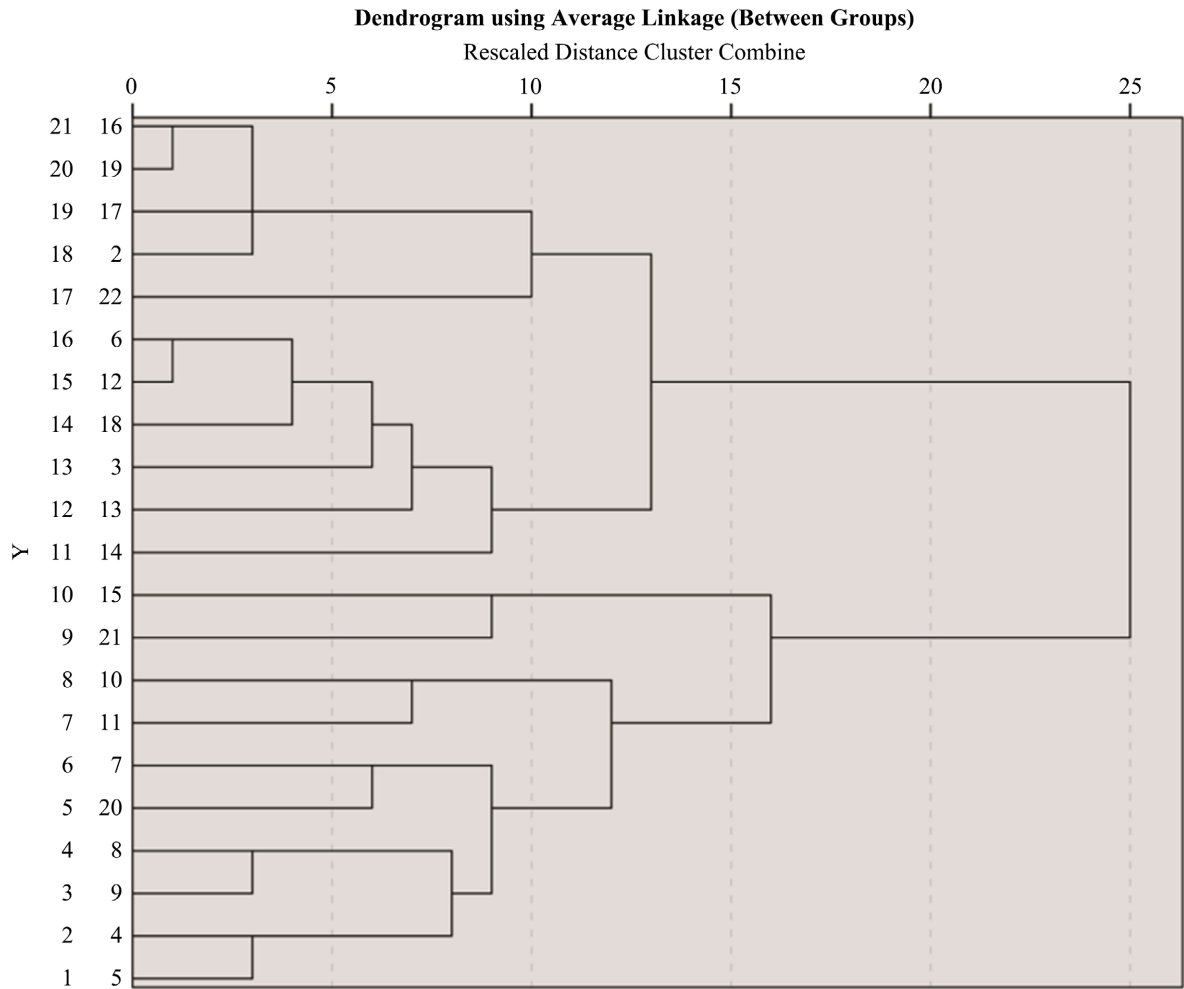


Figure 5. Cluster diagram of high-frequency herbal medications in 18 literature studies on Traditional Chinese Medicine for depression treatment

图 5. 18 篇中医药治疗抑郁症文献中的高频药物聚类图

3.2. 网络药理学结果

基于关联分析和复杂网络分析的结果，甘草、茯苓、柴胡被确认为治疗抑郁症的关键中药。因此，运用网络药理学对甘草、茯苓、柴胡在治疗抑郁症中的机制进行进一步解析。

3.2.1. 核心组分活性成分和有效靶点

根据口服生物利用度 $\geq 30\%$ ，类药性 ≥ 0.18 和血脑屏障 ≥ -0.3 ，在 TCSMP 数据库中检索，共筛选得到 80 个活性成分，其中柴胡 7 个、甘草 39 个、茯苓 4 个。删除非人类靶点，合并重复值后共得到 65 个人类靶点蛋白。通过 GeneCards 数据库获取抑郁症相关靶点并将疾病靶点和药物有效靶点通过 Venny 2.1.0 取交集，得到交集靶点 64 个。运用 Cytoscape 构建药物 - 活性成分 - 有效靶点网络图，见图 6。



计算生物学

将得到的药物作用于抑郁症的靶点导入 STRING 数据库, 得到蛋白质-蛋白质相互作用网络。通过 Cytoscape 可视化后, 按照 degree 值大小筛选出 4 个核心有效靶点, 分别是前列腺素氧化环化酶 2 (Prostaglandin-Endoperoxide Synthase 2, PTGS2)、细胞凋亡调节因子 (Apoptosis Regulator Bcl-2, BCL2)、信号转导和转录激活因子 3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3, STAT3)、和雌激素受体 1 (Estrogen Receptor 1, ESR1) (图 7(a))。交集靶点经过 GO 富集分析, 生物过程条目包含膜电位调节(regulation of membrane potential)、突触后信号转导(postsynaptic signal transduction)、对类固醇激素的反应(response to steroid hormone)、腺苷酸环化酶调节 G 蛋白偶联受体信号通路(adenylate cyclase-modulating G protein-coupled receptor signaling pathway)、循环系统中的血管过程(vascular process in circulatory system)等; 细胞成分条目包含突触膜和枝晶膜等; 分子功能条目包含 G 蛋白偶联胺受体活性(G protein-coupled amine receptor activity)、神经递质受体活性(neurotransmitter receptor activity)、突触后神经递质受体活性(postsynaptic neurotransmitter receptor activity)、G 蛋白偶联神经递质受体活性(G protein-coupled neurotransmitter receptor activity)、参与突触后膜电位调节的神经递质受体活性(neurotransmitter receptor activity involved in

regulation of postsynaptic membrane potential)、GABA 门控氯离子通道活性(GABA-gated chloride ion channel activity)等(图 7(b))。KEGG 富集分析的前 20 个通路包含神经活性配体 - 受体相互作用(Neuroactive ligand-receptor interaction)、cGMP-PKG 信号通路、内源性大麻素逆向信号传导(Retrograde endocannabinoid signaling)、胆碱能突触(Cholinergic synapse)、心肌细胞中的肾上腺素能信号传导(Adrenergic signaling in cardiomyocytes)、钙信号通路(Calcium signaling pathway)、甲状腺激素信号通路(Thyroid hormone signaling pathway)、雌激素信号通路(Estrogen signaling pathway)等(图 7(c))。

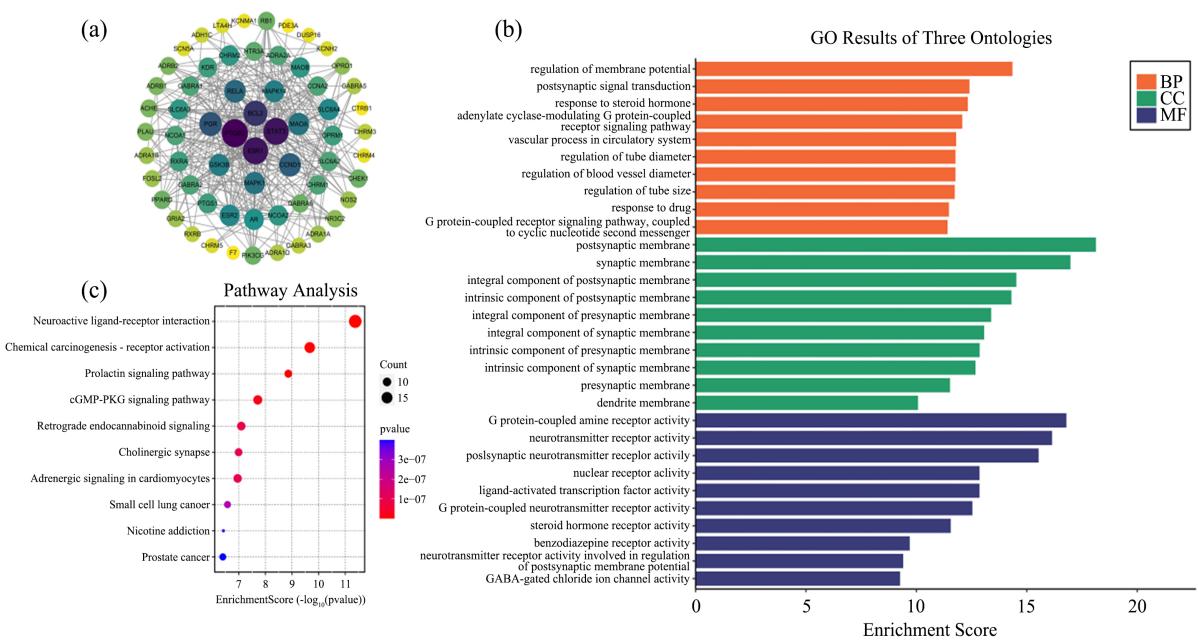


Figure 7. Enrichment analysis of targets for herbal medicine in treating depression. (a) Protein-protein interaction (PPI) network. (b) Gene Ontology (GO) term enrichment analysis. (c) Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis

图 7. 中医药治疗抑郁症的中药靶点富集分析。(a) 蛋白 - 蛋白相互作用。(b) GO terms 富集分析。(c) KEGG pathway 富集分析

4. 讨论

抑郁症的定义来自西医，古代中医没有明确记载这一病名。但是，传统中医对抑郁症的认识却由来已久。《金匱要略》中描述的“百合病”、“脏躁”、“梅核气”、“奔豚气”等情志引起的病证，基本归属于抑郁症，开启了抑郁症的辨证论治。“郁证”作为疾病名最初出现于明代的《医学正传》。由此，中医“郁证”特指一类以情绪抑郁、烦闷为主的病征。现代中医通常将抑郁症归到“郁证”的范畴，认为“肝郁气滞”是其主要发病机制[14]。肝郁气滞型抑郁在抑郁症中医证候学的文献、现行抑郁症证候分型标准出现频率最高，而且临床上也以该证型为主。因此，本研究主要收集中药复方治疗肝郁气滞型抑郁症的文献。现行的中药复方使用规律的分析包含数据挖掘方法、临床医案归类、抑郁证治规律分析等[15]。数据挖掘研究可以针对组方用药规律[16][17]、抗抑郁作用机制[18]或者抗抑郁活性成分的研究[19][20]。中药复方的方剂组成实质在于药性、药味与功效的相和与配合。本研究对收集的文献信息进行挖掘，统计所使用的中药，以及中药的功效、性味和归经，借助频次展示、聚类分析、关联规则分布规律以及复杂网络关系对中药进行研究，以明确抗肝郁气滞型抑郁的中药的属性分布规律与作用特点，为该疾病的中药防治研究提供思路和参考。通过文献检索，我们共收集了 18 篇使用中药复方治疗肝郁气滞型抑郁

的文献。

目前, 临床治疗肝郁气滞型抑郁以“疏肝解郁”为基本治疗原则[21]。本研究利用数据挖掘发现现行治疗抑郁症的方剂中柴胡、甘草和茯苓是关键草药。近年来, 柴胡抗抑郁的治疗中广泛应用, 取得的疗效也较为显著[22]。药理研究发现包括柴胡的复方和柴胡提取物的抗抑郁作用涉及神经、免疫和内分泌等多个系统[22]。甘草治疗抑郁症具有多途径、多靶点、多层次的特点, 可以改善行为学指标和生化指标, 但是一般以复方配伍给药[23]。茯苓治疗抑郁症主要靠其化痰助肺的司宣肃作用, 利窍宁心的安神志作用, 以及健脾化湿调升降、和中护肝利疏泄、利水下气伐肾邪之功[24]。

近年来, 关于抑郁症的炎症假说的研究越来越多, 其中环氧合酶 2 (COX-2) 是一种促炎细胞因子, 与抑郁症密切相关。COX-2 激活介导的炎症反应是抑郁症的关键病理成分, 将 COX-2 作为治疗靶点将成为未来预防和治疗抑郁症的新策略[25]。PTGS2 可以编码 COX-2。本研究发现治疗抑郁症的高频中药可以靶向 PTGS2。已有文献表明多种化学药物和天然产物通过调节 COX-2 水平来发挥治疗作用[25]。BCL2 基因与免疫系统调节有关, 可能作为免疫系统调节因子参与抑郁症的机制。在抑郁症模型大鼠中脑神经元形态较差, 脑神经元凋亡率显著升高, 血清 Bcl-2 水平降低[26]。在诱导抑郁的小鼠中发现 STAT3/p65 轴的激活[27]。ESR1 基因多态性与更年期妇女患抑郁症的风险有关, 可能在绝经后妇女抑郁情绪易感性中发挥作用[28]。这些靶点正是抑郁症常用方剂中的关键草药的靶点。

抑郁症的发病涉及表观遗传学以及诸多信号通路。其中, cGMP/PKG 信号通路是与糖尿病相关的认知缺陷和抑郁的关键特征[29]。一项针对抑郁症动物模型和临床患者的全基因组转录组分析表明, 在应激状态下, 前扣带回中的钙信号通路可通过调控 Fos 表达, 进而影响应激诱导的社会行为改变[30]。越来越多的证据表明, 精神疾病中的雌激素和雌激素信号通路存在紊乱[31]。雌激素不仅在性成熟和生殖中至关重要, 而且在认知、记忆、神经发育和神经可塑性等广泛的大脑功能中也起着重要作用。雌激素受体和雌激素信号可以通过介导多个神经系统(如多巴胺能、5-羟色胺能和谷氨酸能系统)对认知和神经起到保护作用[32]。在本文中, 对抑郁症所用的中药进行通路富集分析发现这些草药可以靶向以上这些通路, 为抑郁症用药的相关机制增加了新的知识。

5. 结论

综上, 本研究首先使用数据挖掘方法, 得出治疗肝郁气滞型抑郁症的中药复方的性味和归经等分布。然后针对三种关键中药, 采用网络药理学方法, 预测核心成分和潜在治疗靶点, 并对靶点的功能和通路进行了富集分析。本研究对中药复方治疗肝郁气滞型抑郁症的核心组方的作用机制的初步预测, 为临床用药提供参考。但本研究仅局限于理论层面, 因此还需要大量体内外实验予以验证。

基金项目

大学生创新训练(SRT)计划基金。

参考文献

- [1] 陈启亮, 李灿东, 陈文婷, 等. 基于中医状态理论探讨抑郁症的精准辨识[J/OL]. 辽宁中医杂志, 1-8. <https://link.cnki.net/urlid/21.1128.R.20241105.1649.040>, 2025-09-03.
- [2] 谈荣珍, 章新友, 张玉娇, 等. 抑郁症的证型与体质及其关系的文献研究[J]. 江西中医药大学学报, 2019, 31(4): 32-36.
- [3] 熊霞军, 胡志希, 钟森杰, 等. 基于数据挖掘的抑郁症中医证候分布及用药规律分析[J]. 中医药导报, 2020, 26(14): 148-151, 163.
- [4] 谈荣珍. 抑郁症证型与体质关系及肝郁气滞型治疗方法的文献研究[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 江西中医药大学, 2019.

- [5] Singh, S., Meena, A.K., Sharma, G. and Deshpande, S.N. (2021) A Pilot Study on Effect of Adjunctive Transcranial Direct Current Stimulation on Symptom Domains of Depression in Patients with Depressive Disorder. *Industrial Psychiatry Journal*, **30**, 305-309. https://doi.org/10.4103/ipj.ipj_38_20
- [6] Shorey, S., Ng, E.D. and Wong, C.H.J. (2021) Global Prevalence of Depression and Elevated Depressive Symptoms among Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *British Journal of Clinical Psychology*, **61**, 287-305. <https://doi.org/10.1111/bjc.12333>
- [7] COVID-19 Mental Disorders Collaborators (2021) Global Prevalence and Burden of Depressive and Anxiety Disorders in 204 Countries and Territories in 2020 Due to the COVID-19 Pandemic. *The Lancet*, **398**, 1700-1712. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02143-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02143-7)
- [8] Sampogna, G., Toni, C., Catapano, P., Rocca, B.D., Di Vincenzo, M., Luciano, M., *et al.* (2023) New Trends in Personalized Treatment of Depression. *Current Opinion in Psychiatry*, **37**, 3-8. <https://doi.org/10.1097/ycp.0000000000000903>
- [9] Kverno, K.S. and Mangano, E. (2021) Treatment-Resistant Depression: Approaches to Treatment. *Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services*, **59**, 7-11. <https://doi.org/10.3928/02793695-20210816-01>
- [10] 彭淑芹, 徐向东, 赵海霞. 四逆散对抑郁模型大鼠 HPA 轴、海马 BDNF 及其受体 TrkB 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(5): 145-148.
- [11] 李晓玲, 孙凤霞, 张燕洁. 解郁合欢汤加减治疗肝郁气滞型慢性乙型肝炎合并抑郁症的临床观察[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2022, 30(6): 402-406.
- [12] 朱亦诚. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗肝郁气滞型抑郁症临床疗效观察[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [13] 李珊珊. 解郁丸治疗中风后抑郁症肝郁气滞型的疗效观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(30): 6083-6084.
- [14] 李玉娟, 金星. 中医治疗抑郁症方药应用规律探析[J]. 河南中医, 2015, 35(1): 173-175.
- [15] 张艺. 疏肝解郁法治疗阈下焦虑抑郁的用药规律及临床研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [16] 胡培豪, 张意笠, 钟晓明, 等. 中医药治疗抑郁组方用药规律研究[J]. 中药药理与临床, 2020, 36(6): 210-215.
- [17] 曲艺, 崔向宁, 但文超, 等. 基于中医传承辅助平台挖掘中药复方专利中治疗抑郁的用药规律[J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2022, 21(8): 1670-1675.
- [18] 郑若韵, 贺娟, 熊为锋, 等. 静顺汤对抑郁模型大鼠行为学及海马单胺神经递质水平的影响[J]. 中医药导报, 2021, 27(1): 42-46.
- [19] 王娟, 申丰铭, 张峥嵘, 等. 人参皂苷 Rg1 对慢性应激小鼠抑郁样行为、海马突触蛋白及胶质细胞的作用[J]. 生物学杂志, 2021, 38(3): 26-30.
- [20] 盘晓芳. 基于 GRADE 体系的中药复方治疗抑郁症的系统评价[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2019.
- [21] 孙锦锦. 肝郁气滞型抑郁症[J]. 家庭中医药, 2013(2): 60-61.
- [22] 辛义周, 李宁, 高杰. 柴胡抗抑郁的药理机制研究进展[J]. 医学综述, 2013, 19(18): 3285-3287.
- [23] 宗阳, 何书芬, 孙冰婷, 等. 甘草抗抑郁作用机制研究及应用概况[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(10): 194-197.
- [24] 黄世敬. 茯苓在治疗抑郁症中的应用[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(2): 366-368.
- [25] He, Y., Han, Y., Liao, X., Zou, M. and Wang, Y. (2022) Biology of Cyclooxygenase-2: An Application in Depression Therapeutics. *Frontiers in Psychiatry*, **13**, Article 1037588. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.1037588>
- [26] Xiao, P., Zhang, X., Li, Y., Ma, Z., Si, S. and Gao, X. (2019) miR-9 Inhibition of Neuronal Apoptosis and Expression Levels of Apoptosis Genes Bcl-2 and Bax in Depression Model Rats through Notch Pathway. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **19**, 551-556. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.8228>
- [27] Xu, K., Wang, M., Wang, H., Zhao, S., Tu, D., Gong, X., *et al.* (2024) HMGB1/STAT3/p65 Axis Drives Microglial Activation and Autophagy Exert a Crucial Role in Chronic Stress-Induced Major Depressive Disorder. *Journal of Advanced Research*, **59**, 79-96. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2023.06.003>
- [28] Różycka, A., Słopeń, R., Słopeń, A., Dorszewska, J., Seremak-Mrozikiewicz, A., Lianeri, M., *et al.* (2016) The MAOA, COMT, MTHFR and ESR1 Gene Polymorphisms Are Associated with the Risk of Depression in Menopausal Women. *Maturitas*, **84**, 42-54. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.10.011>
- [29] Zhou, X.Y., Zhang, F., Ying, C.J., Chen, J., Chen, L., Dong, J., *et al.* (2017) Inhibition of Inos Alleviates Cognitive Deficits and Depression in Diabetic Mice through Downregulating the NO/sGC/cGMP/PKG Signal Pathway. *Behavioural*

- Brain Research*, **322**, 70-82. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.12.046>
- [30] Inaba, H., Li, H., Kawatake-Kuno, A., Dewa, K., Nagai, J., Oishi, N., *et al.* (2023) GPCR-Mediated Calcium and cAMP Signaling Determines Psychosocial Stress Susceptibility and Resiliency. *Science Advances*, **9**, eade5397. <https://doi.org/10.1126/sciadv.ade5397>
- [31] Hwang, W.J., Lee, T.Y., Kim, N.S. and Kwon, J.S. (2020) The Role of Estrogen Receptors and Their Signaling across Psychiatric Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 373. <https://doi.org/10.3390/ijms22010373>
- [32] Srivastava, D.P., Woolfrey, K.M., Liu, F., Brandon, N.J. and Penzes, P. (2010) Estrogen Receptor B Activity Modulates Synaptic Signaling and Structure. *The Journal of Neuroscience*, **30**, 13454-13460. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3264-10.2010>