

Exploring the Mechanism of Chaihu-Guizhi Decoction in Treating Depression Complicating Liver Cancer: A Study on Network Pharmacology and Experimental Evaluation

Lina OU¹, Lan WANG¹, Ziyuan WU¹, Shujian LIU¹, Longfei MAO¹* & Sanqiang LI²*

¹ Department of Pharmacology, College of Basic Medicine and Forensic Medicine,
Henan University of Science and Technology, Luoyang, 471000PR China.

² The Molecular Medicine Key Laboratory of Liver Injury and Repair, College of Basic Medicine
and Forensic Medicine, Henan University of Science and Technology, Luoyang, 471000PR China.

SUMMARY. Chaihu-Guizhi Decoction(GHGZD) is a traditional Chinese medicinal formula. Clinical and experimental studies have confirmed its therapeutic effects on depression and malignant tumors. However, its impact on depression complicating liver cancer remains unclear and warrants further investigation. The present study was aimed to explore the potential targets and mechanisms of GHGZD in the treatment of depression complicating liver cancer using network pharmacology and *in vitro* experiment. In this study, 232 compounds of GHGZD were obtained by the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology (TCMSP) database and analysis platform. Based on the network pharmacology, the “drug-active ingredients-target network” was established and the information on target proteins was enriched via Metascape database, followed by the analysis of GO and KEGG. The results indicated that 15 compounds and inflammatory pathways played important roles in treating liver cancer with comorbid depression. Based on the predicted result of network pharmacology, compounds quercetin, baicalin, wogonin, and 6-gingerol were identified with significant anti-inflammation effects by *in vitro* cell experiments with BV2 cells and exhibited significant toxicity to HepG2 cells. This study was the first to investigate the mechanisms of GHGZD action in the treatment of depression complicating liver cancer from the system level, and could provide the basis of the mechanism with action of compounds for the in-depth utilization of GHGZD.

RESUMEN. La decocción Chaihu-Guizhi (GHGZD) es una fórmula medicinal tradicional china. Estudios clínicos y experimentales han confirmado sus efectos terapéuticos sobre la depresión y los tumores malignos. Sin embargo, su impacto sobre la depresión que complica el cáncer de hígado aún no está claro y justifica una mayor investigación. El presente estudio tuvo como objetivo explorar los posibles objetivos y mecanismos de GHGZD en el tratamiento de la depresión que complica el cáncer de hígado mediante farmacología en red y experimentos *in vitro*. En este estudio, la base de datos y la plataforma de análisis de sistemas de farmacología de la medicina tradicional china (TCMSP) obtuvieron 232 compuestos de GHGZD. Sobre la base de la farmacología de la red, se estableció la “red fármaco-ingredientes activos-objetivo” y la información sobre las proteínas objetivo se enriqueció a través de la base de datos Metascape, seguido del análisis de GO y KEGG. Los resultados indicaron que 15 compuestos y vías inflamatorias desempeñaban papeles importantes en el tratamiento del cáncer de hígado con depresión comórbida. Según el resultado previsto de la farmacología de la red, se identificaron compuestos quercetina, baicalina, wogonina y 6-gingerol con efectos antiinflamatorios significativos mediante experimentos celulares *in vitro* con células BV2 y exhibieron una toxicidad significativa para las células HepG2. Este estudio fue el primero en investigar los mecanismos de acción de GHGZD en el tratamiento de la depresión que complica el cáncer de hígado desde el nivel sistémico, y podría proporcionar la base del mecanismo de acción de compuestos para la utilización profunda de GHGZD.

KEY WORDS: Chaihu-Guizhi decoction, depression complicating liver cancer, *in vitro* validation, network pharmacology,

* Authors to whom correspondence should be addressed. E-mails: longfeimao2022@163.com (L. Mao); sanqiangli2001@163.com (S. Li)