

文章编号 1006-8147(2022)06-0591-07

论著

# 基于网络药理学探讨阿朴菲类生物碱抗抑郁的作用机制

王志慧, 乔卫

(天津医科大学药学院天然药物学系, 天津 300070)

**摘要** 目的:采用网络药理学结合分子对接的方法预测阿朴菲类生物碱抗抑郁作用机制。方法:首先通过 CNKI、Pubmed、CAS、Swiss Target Prediction 等数据库获得阿朴菲类生物碱代表性成分和生物碱抗抑郁的潜在作用靶点。对生物碱成分与抑郁症交集靶点进行 GO 和 KEGG 分析。采用 Cytoscape 软件构建蛋白相互作用(PPI)网络图和成分-靶点-通路网络图并利用分子对接进一步验证其相互作用。结果:阿朴菲类生物碱代表性成分主要包括莲碱(roemerine)、蝙蝠葛林碱(menisperine)、无根藤新碱(cassiythicine)等,作用于 N-甲基-D-天冬氨酸受体亚基基因(GRIN1)、5-羟色胺(5-HT)转运蛋白(SLC6A4)、儿茶酚氧位甲基转移酶基因(COMT)等靶点。涉及神经活性配体-受体相互作用信号通路、5-羟色胺能突触以及 cAMP 信号通路等发挥抗抑郁作用。结论:初步预测了阿朴菲类生物碱抗抑郁作用机制,揭示了其多靶点、多通路整合作用的结果。

**关键词** 网络药理学;阿朴菲类生物碱;抗抑郁;通路分析

中图分类号 R971+.43

文献标志码 A

## Exploring the antidepressant mechanism of aporphine alkaloids based on network pharmacology

WANG Zhi-hui, QIAO Wei

(Department of Natural Medicines, College of Pharmacy, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

**Abstract** **Objective:** Network pharmacology combined with molecular docking method was used to predict the antidepressant mechanism of aporphine alkaloids. **Methods:** First, the representative constituents and potential anti-depressant targets of aporphine alkaloids were obtained through databases such as CNKI, Pubmed, CAS and Swiss Target Prediction. GO analysis and KEGG pathway analysis were performed on the intersection targets of alkaloid components and depression. The protein interaction(PPI) network diagram and component-target-pathway network diagram were constructed by Cytoscape software, and molecular docking was used to further verify their interactions. **Results:** The representative components of the aporphine alkaloids mainly include roemerine, menisperine, and cassiythicine, which act on targets such as N-methyl-D-aspartate receptor subunit gene (GRIN1), 5-hydroxytryptamine (5-HT) transporter (SLC6A4), catechol oxygen methyltransferase gene (COMT). Pathways involved in neuroactive ligand-receptor interaction, serotonergic synapse, and cAMP signaling pathway exert antidepressant effects. **Conclusion:** The antidepressant mechanism of aporphine alkaloids is initially predicted and the results of its multi-target and multi-pathway integrative effects are revealed.

**Key words** network pharmacology; aporphine alkaloids; antidepressant; pathway analysis

抑郁症是一种常见的精神障碍疾病,其临床表现主要有持久性的心情低落、快感缺失、焦虑失眠,严重者甚至会出现自杀或自残倾向<sup>[1]</sup>。抑郁症临床症状多样化,病因尚不明确,其发病涉及多种机制,其中神经炎症<sup>[2]</sup>、下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴失调<sup>[3]</sup>、单胺类神经递质水平失调<sup>[4]</sup>、神经营养因子水平改变<sup>[5]</sup>以及代谢途径<sup>[6]</sup>等被认为与抑郁症的发生密切相关。目前抗抑郁的药物以西药为主,主要有三环、四环类抗抑郁药物(如阿米替林)、5-羟色胺再摄取抑制剂(如帕罗西汀)以及5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(如文拉法辛)等。但是抗抑郁

西药在临床使用中经常产生一些不良反应,尤其是在长期服用的情况下。这就需要寻找并筛选有效安全的抗抑郁药物<sup>[7-8]</sup>。

阿朴菲类生物碱属于异喹啉类生物碱,是天然生物碱的一个重要类型,在自然界中分布广泛且具有多种药理活性。研究表明,阿朴菲类生物碱具有抗菌<sup>[9]</sup>、抗癌<sup>[10]</sup>、抗血小板聚集<sup>[11]</sup>以及多种神经系统作用如对神经细胞的保护作用<sup>[12]</sup>、抗抑郁作用<sup>[13]</sup>等。本文应用网络药理学结合分子对接的方法对部分阿朴菲类生物碱的抗抑郁作用进行预测。并对作用靶点与信号通路进行整合分析,构建阿朴菲类生物碱成分-抑郁症靶点-通路网络图,阐明其抗抑郁的作用机制。

作者简介 王志慧(1996-),女,硕士在读,研究方向:药学;通信作者:乔卫, E-mail: qiaowei@tmu.edu.cn。

## 1 材料与方法

1.1 阿朴菲类生物碱代表性化合物收集 通过检索 CNKI、Pubmed、CAS 等数据库收集阿朴菲类生物碱代表性化合物。

1.2 阿朴菲类生物碱潜在作用靶点的预测及筛选 根据已知 41 个阿朴菲类生物碱成分的化学结构,利用 Chem Bio Draw Ultra18 软件画出化学结构,并以 sdf 格式保存,将 sdf 文件上传至 Swiss Target Prediction 数据库,物种选择为 Homo sapiens,获得每个活性成分的预测靶点。将所有化合物的靶点进行整合,删除重复值得到所有成分的总靶点。

1.3 抑郁症相关靶点筛选 将“Depression”为关键词在 Gene Cards 数据库中进行检索,寻找与抑郁症相关的潜在靶点。在此数据库中 Score 值表示该靶点与疾病关系,Score 值越大代表该靶点越重要,因此本次筛选设定大于 5 分的目标靶点作为抑郁症的潜在作用靶点。

1.4 阿朴菲类生物碱成分与抑郁症靶点的交集 将阿朴菲类生物碱成分的作用靶点与抑郁症的相关靶点导入 Venny2.1.0,得到阿朴菲类生物碱成分与抑郁症的交集靶点,绘制韦恩图。

1.5 阿朴菲类生物碱成分-抑郁症靶点蛋白相互作用 PPI 网络图构建 将 1.4 中得到的交集靶点上传至 STRING 数据库,选择物种为“Homo sapiens”,设置“minimum required interaction score”为“highest confidence(0.700)”,隐藏游离节点,其余参数默认。获得并下载交集基因的 PPI 网络,保存 tsv 格式文件。将结果导入到 Cytoscape3.7.2 得到 PPI 网络图。

1.6 GO 和 KEGG 富集分析 将得到的交集靶点导入 DAVID 平台进行 GO 富集功能分析,包括生物过程(BP)、细胞组分(CC)以及分子功能(MF),并进行 KEGG 通路富集分析。以  $P < 0.01$  为显著性阈值。另外再对  $P$  值从小到大排列,选出  $P$  值最小的前 10 个 BP、CC 和 MF 进行 GO 富集功能分析并绘制条形图。筛选出  $P$  值最小的前 10 条 KEGG 通路,并绘制气泡图。

1.7 成分-靶点-通路网络图构建 将 41 个有效成分,78 个交集靶点和 84 条通路导入 Cytoscape3.7.2 得到阿朴菲生物碱成分-抑郁症靶点-通路网络关系图,并用软件中的 Network Analyzer 工具进行拓扑分析,用 Dgree 值参数判断阿朴菲类生物碱抗抑郁的主要活性成分和关键靶点通路。

1.8 分子对接 将 PPI 网络图中的关键靶点蛋白与成分-靶点-通路网络图中的活性成分导入 Autodock 1.5.6,得到对接分数。之后利用 pymol 2.3.1

绘制蛋白配体 3D 结构。

## 2 结果

2.1 阿朴菲类生物碱成分 通过检索数据库收集并筛选阿朴菲类生物碱成分,最终获得 41 个成分,如表 1 所示。将 41 个活性成分导入 Swiss Target Prediction 数据库获取预测基因靶点,删除重复值之后一共有 662 个总靶点。

表 1 阿朴菲类生物碱成分信息

Tab 1 Information of aporphine alkaloids constituents

编号	活性成分	编号	活性成分
1	(-)-apomorphine	21	oxostephanine
2	(-)-lirinine	22	dehydrocrebanine
3	asimilobine	23	(-)-roemrefidine
4	normuciferine	24	7-hydroxydehydronuciferine
5	anonaine	25	N-methylactinodaphnine
6	roemerine	26	dicentrine
7	boldine	27	crebanine
8	isoboldine	28	actinodaphnine
9	magnoflorine	29	(-)-nordicentrine
10	corydine	30	hernandonine
11	isocorydine	31	laurolistine
12	glauicine	32	7-oxohernangerine
13	oxoglauicine	33	lindechunine A
14	nantenine	34	norisoboldine
15	liriodenine	35	stephalagine
16	(-)-N-methylasimilobine	36	Ushinsunine
17	lyscamine	37	cassythicine
18	(-)-nuciferine	38	isdomesticine
19	menisperine	39	phanostenine
20	zizyphusine	40	cassameridine
		41	oxoushinsunine

2.2 阿朴菲类生物碱-抑郁症相关靶点 从 Gene Cards 数据库中共获得 12 812 个与抑郁症相关的靶点,由于靶点数目过多,所以将条件设为 Score 值  $\geq 5$ ,将小于 5 的靶点剔除,筛选后得到 342 个靶点。将阿朴菲类生物碱活性成分的 662 个靶点与抑郁症 342 个靶点导入 Venny2.1.0 得到成分-疾病交集靶点(图 1),从图中可以看出二者交集靶点有 78 个。

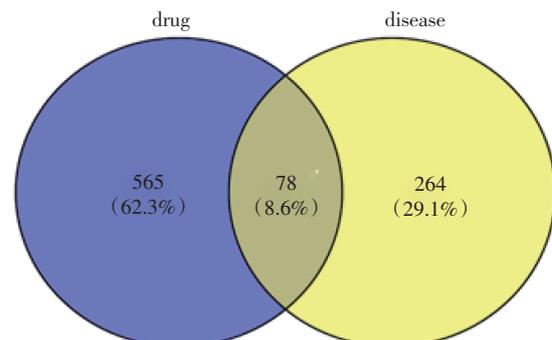


图 1 阿朴菲类生物碱成分-抑郁症靶点

Fig 1 Aporphine alkaloids constituents—depression targets

2.3 阿朴菲类生物碱-抑郁症相关靶点 PPI 网络图 将 78 个交集靶点上传至 STRING 数据库得到蛋白互作关系,将结果导入 Cytoscape3.7.2 得到 PPI 网络图(图 2),该网络图包含 73 个节点,216 条边。根据网络图中 Degree 值的大小即节点的大小和颜色深浅判断靶点与疾病的关系,节点越大,颜色越深代表 Degree 值越大,意味着该靶点可能与阿朴菲

类生物碱抗抑郁作用的关系越密切。由图中可以看出同心圆内圈靶点 Degree 值较大,其中 N-甲基-D-天冬氨酸受体亚基基因(GRIN1)、5-羟色胺(5-HT)转运蛋白(SLC6A4)、儿茶酚氧位甲基转移酶基因(COMT)、单胺氧化酶 A(MAOA)、蛋白激酶 B1(Akt1)是 Degree 值最大的前 5 个靶点,这 5 个靶点可能与阿朴菲类生物碱抗抑郁作用有很大相关性。

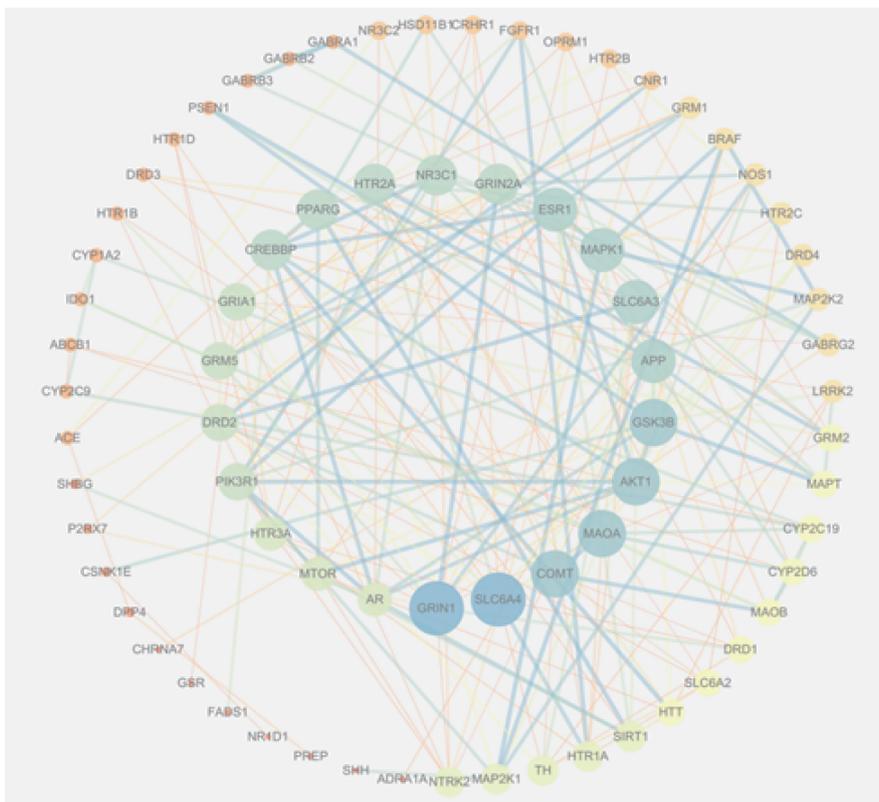


图 2 阿朴菲类生物碱-抑郁症靶点 PPI 网络图

Fig 2 PPI network of aporphine alkaloids constituents depression targets

2.4 靶点 GO 功能和 KEGG 通路富集分析 为了进一步研究阿朴菲类生物碱抗抑郁的作用机制,将交集靶点导入 DAVID 平台(<https://david.ncicrf.gov/>),进行 GO(gene ontology)生物学过程(biological process, BP)、分子功能(molecular function, MF)、和细胞定位(cellular component, CC)3 种基因功能分析以及 KEGG(Kyoto encyclopedia of genes and genomes)信号通路富集分析。通过筛选,得到符合条件的 BP、CC、MF,富集前 10 位,利用微生信绘制条形图(图 3),同样取筛选出的前 10 条通路绘制气泡图(图 4)。

2.5 阿朴菲类生物碱成分-抑郁症靶点-通路网络图构建 将 41 种阿朴菲类生物碱成分、交集靶点以及通路导入 Cytoscape3.7.2,应用 Network Analyzer 进行拓扑分析,绘制成分-靶点-通路网络(图 5),

如图所示,共有 203 个节点,1 450 条边。方形代表成分,圆形代表交集靶点,菱形代表通路。图中节点越大,颜色越深代表 Degree 值越大。结果可知,roemerine、menisperine、cassameridine、(-)-N-methylasimilobine 以及 N-methylactinodaphnine 的节点较大,颜色较深,表明这 5 种化合物通过多个靶点,多条通路,进行疾病治疗。图中基因 Degree 值排名靠前的 5 个分别为 MAPK1、MAP2K1、Akt1、PIK3R1、糖原合酶激酶-3B(GSK-3B),其中 Akt1 也是蛋白互作网络中的主要基因,表明 AKT1 基因可能是阿朴菲类生物碱抗抑郁的关键作用靶点。通过网络图可以看出不同活性成分通过多靶点、多通路进行抗抑郁作用。

2.6 分子对接 将 PPI 网络中的关键靶点与网络图中的关键化合物进行分子对接,对接结果见表 2,

对接结构图见图 6。结果显示,阿朴菲类生物碱代表性化合物和关键靶点之间均具有一定的亲和力,莲碱(Roemerine)与 COMT 结合力最强而蝙蝠葛林碱

(menisperine)与 SLC6A4 的结合力最强。进一步证实阿朴菲类生物碱代表性化合物可以作为潜在的抗抑郁候选药物。

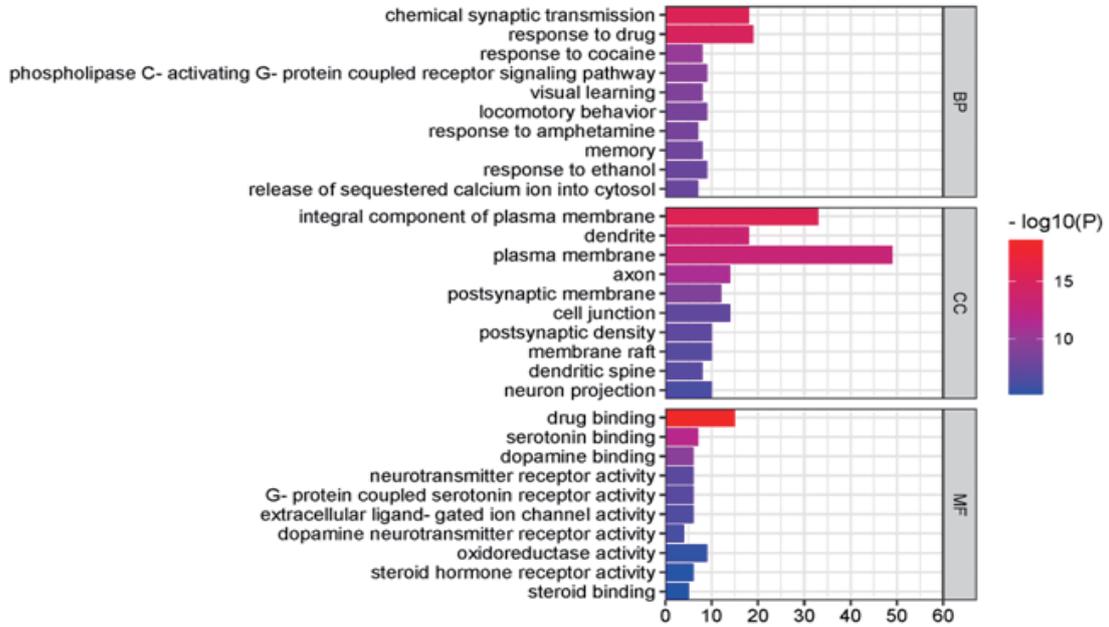


图 3 GO-BP,GO-CC,GO-MF 分析结果条形图

Fig 3 Bar graphs of GO-BP,GO-CC,GO-MF analysis results

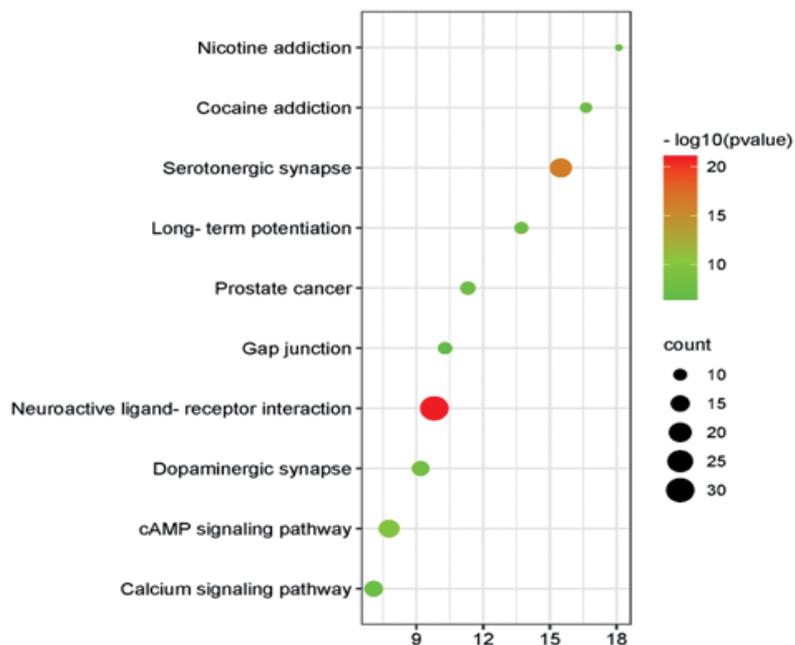


图 4 KEGG 富集分析通路图

Fig 4 Pathway diagram of KEGG enrichment analysis

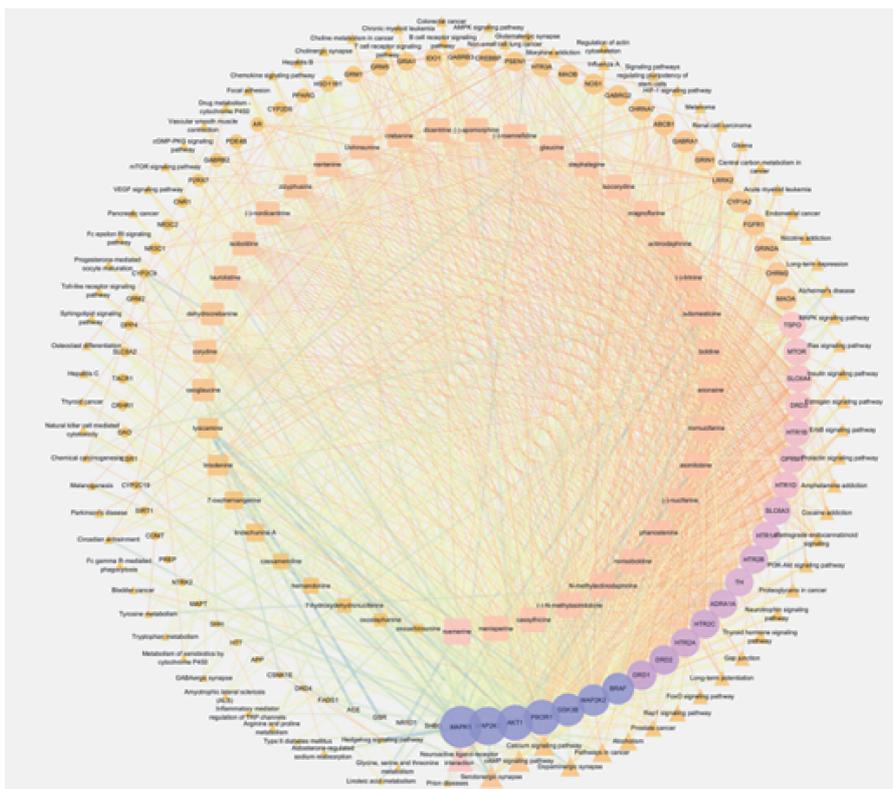


图 5 阿朴菲类生物碱成分-抑郁症靶点-通路网络图

Fig 5 Aporphine alkaloids constituents–depression targets–pathway network diagram

表 2 阿朴菲类生物碱代表性化合物与关键靶点分子对接结果

Tab 2 Molecular docking results of aporphine alkaloids constituents with key target

化合物	靶点	对接分数
roemerine	GRIN1	-5.73
roemerine	SLC6A4	-5.03
roemerine	COMT	-7.28
menisperine	GRIN1	-7.14
menisperine	SLC6A4	-8.22
menisperine	COMT	-6.32
cassythicine	GRIN1	-4.91
cassythicine	SLC6A4	-5.30
cassythicine	COMT	-5.22

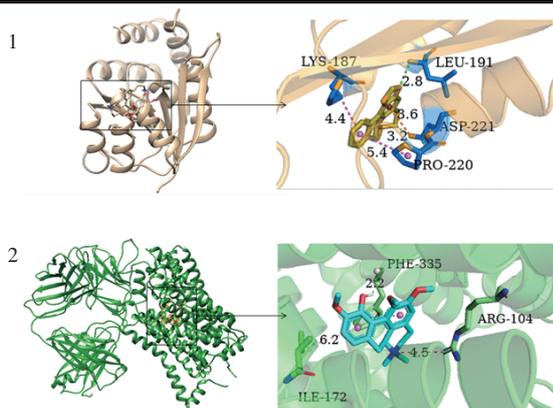


图 6 Roemerine 与 COMT(1)、menisperine 与 SLC6A4(2)的对接结果图(左)及对接模式图(右)

Fig 6 Docking results(left) and docking pattern(right) of roemerine– COMT(1) and menisperine–SLC6A4(2)

### 3 讨论

抑郁症因其病因及发病机制复杂，目前临床治疗尚未取得满意的效果，阿朴菲类生物碱是自然界中分布广泛且具有重要生物活性的一类生物碱<sup>[4]</sup>。已有研究结果表明部分阿朴菲类生物碱具有抗抑郁活性<sup>[13,15-17]</sup>。本文通过查阅文献找出 41 个阿朴菲类生物碱,包括莲碱、木兰花碱、阿扑吗啡、酸李碱等。

本研究通过网络药理学方法探讨阿朴菲类生物碱治疗抑郁症的分子作用机制。筛选出阿朴菲类生物碱抗抑郁有效性成分、作用靶点以及通路。由 PPI 网络图可知预测到的 73 个靶点中 GRIN1、SLC6A4、COMT、MAOA、AKT1 等靶点基因可能是阿朴菲类生物碱治疗抑郁症的主要靶点。GRIN1 是 NMDA 的一个关键亚基，具有高钙渗透性和对镁的电压依赖敏感性。有研究表明 GRIN1 通过调节突触的可塑性在记忆和学习中发挥关键作用<sup>[18-19]</sup>。SLC6A4 在中枢系统中的功能涉及将 5-羟色胺分子从突触间隙转运回突触前末端以重新利用来调节 5-羟色胺能信号转导。SLC6A4 的遗传变异会影响精神疾病的一系列症状特征<sup>[20]</sup>。COMT 是一种参与多巴胺降解的酶,CMOT 表达或活动异常可能导致多巴胺能功能障碍，进而可能导致常见的精神疾

病症状<sup>[21-22]</sup>。COMT 基因的变异,特别是 Val158Met 多态性,已经被广泛地研究与抑郁症的临床表型和神经认知过程的关系<sup>[23]</sup>。MAOA 分解代谢单胺递质、血清素、去甲肾上腺素和多巴胺,在神经精神疾病的发病、进展和治疗中发挥重要作用。在抑郁症中,MAOA 表达的增加和脑内血清素以及去甲肾上腺素水平降低被认为是主要的致病因素。MAOA 基因和血清素信号通路基因的功能多态性与抑郁症相关<sup>[24]</sup>。Akt1 属于 3 种 Akt 激酶之一,可以调节细胞增殖、存活、代谢、生长和血管生成等许多过程。研究表明,Akt1 是一种下游酶,通过调节其下游效应物 GSK-3 来促进生长因子介导的细胞存活和阻止细胞凋亡,GSK-3 具有抗抑郁作用<sup>[25-27]</sup>。

由阿朴菲类生物碱-靶点-通路网络图可知 neuroactive ligand-receptor interaction,serotonergic synapse,cAMP signaling pathway,calcium signaling pathway,dopaminergic synapse 为 degree 值最高的前 5 条通路。说明这些通路可能是阿朴菲类生物碱治疗抑郁症涉及的主要通路。神经活性配体-受体相互作用信号通路(neuroactive ligand-receptor interaction)是质膜上所有与细胞内外信号通路相关的受体配体的集合,在生理学上与神经功能关系最密切<sup>[28]</sup>。5-羟色胺能突触(serotonergic synapse)属于神经系统相关通路,与多种精神疾病密切相关如抑郁症、焦虑症、精神分裂等。有研究表明大鼠缺乏 5-羟色胺应激时更容易产生抑郁和焦虑症状,并易导致学习、记忆等认知功能受损,对应激适应能力下降<sup>[29]</sup>。cAMP 信号通路又称 PKA 系统,该通路与抑郁症的发生密切相关。大量研究表明 AC-cAMP-PKA 信号通路在抑郁症患者和动物的海马和皮层中表达下调。钙离子信号通路(calcium signaling pathway)与抑郁症关系密切。长时程增强效应(LTP)被认为是与抑郁症的病因和治疗有关的细胞机制之一。钙与钙调蛋白结合并激活最丰富的神经元激酶  $\alpha$ -CaM 激酶 II。CaM 激酶自身磷酸化并且还磷酸化 AMPA 受体,为 LTP 期间突触末端的电导增加提供分子基础。许多研究将 LTP 和钙信号与压力、焦虑和抑郁以及抗抑郁作用联系起来<sup>[30-31]</sup>。多巴胺作为单胺类递质,是下丘脑和垂体的关键神经递质。多巴胺的合成、释放、再摄取或代谢紊乱可导致抑郁症。多巴胺缺乏可以下调多巴胺转运蛋白但上调 D2/3 受体的浓度。抑郁症患者杏仁核多巴胺转运体减少,多巴胺 D2/3 受体增加,提示抑郁症可能与大脑多巴胺缺乏有关。因此,多巴胺在抑郁症的病理生理过程中起着重要作用<sup>[32]</sup>。

本文通过构建阿朴菲类生物碱-靶点-通路网络图,从整体角度分析了阿朴菲类生物碱抗抑郁靶点以及通路,并通过分子对接技术验证了阿朴菲类生物碱化合物与关键靶点的对接结果。综上所述,阿朴菲类生物碱主要通过 GRIN1、SLC6A4、COMT、MAOA、Akt1 等靶点以及 neuroactive ligand-receptor interaction,serotonergic synapse,cAMP signaling pathway,calcium signaling pathway,dopaminergic synapse 等通路进行多靶点、通路整合调节,发挥抗抑郁作用。本研究为进一步研究抗抑郁活性成分的实验奠定了理论基础。

#### 参考文献:

- [1] YUAN Y,MIN H S,LAPANE K L, et al. Depression symptoms and cognitive impairment in older nursing home residents in the USA: a latent class analysis[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*,2020,35(7):769-778.
- [2] TROUBAT R,BARONE P,LEMANS S, et al. Neuroinflammation and depression: a review[J]. *Eur J Neurosci*,2021,53(1):151-171.
- [3] KELLER J,GOMEZ R,WILLIAMS G, et al. HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition[J]. *Mol Psychiatry*,2017,22(4):527-536.
- [4] NUTT D J. Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder[J]. *J Clin Psychiatry*,2008,69(Suppl E1):4-7.
- [5] PHILLIPS C. Brain-derived neurotrophic factor, depression, and physical activity: making the neuroplastic connection[J]. *Neural Plast*,2017,2017(8):7260130.
- [6] ZHANG Y,YUAN S,PU J, et al. Integrated metabolomics and proteomics analysis of hippocampus in a rat model of depression[J]. *Neuroscience*,2018,371(10):207-220.
- [7] PENG G,TIAN J,GAO X, et al. Research on the pathological mechanism and drug treatment mechanism of depression[J]. *Curr Neuropharmacol*,2015,13(4):514-523.
- [8] 高贵元,黄捷,刘丹,等. 抑郁症的发病机制及抗抑郁药物的研究进展[J]. *中国医药导报*,2021,18(1):52-55,70.
- [9] DI MARCO N I,PUNGITORE C R,LUCERO-ESTRADA CSM. Aporphine alkaloids inhibit biofilm formation of *Yersinia enterocolitica* isolated from sausages[J]. *J Appl Microbiol*,2020,129(4):1029-1042.
- [10] LIU Y,LIU J,DI D, et al. Structural and mechanistic bases of the anticancer activity of natural aporphine alkaloids[J]. *Curr Top Med Chem*,2013,13(17):2116-2126.
- [11] CHEN K S,KO F N,TENG C M, et al. Antiplatelet and vasorelaxing actions of some aporphinoids[J]. *Planta Med*,1996,62(2):133-136.
- [12] YOUNG C,KWON O S,HAN E S, et al. Protective effect of boldine on dopamine-induced membrane permeability transition in brain mitochondria and viability loss in PC12 cells[J]. *Biochem Pharmacol*,2002,63(3):495-505.
- [13] HASRAT J A,DE BRUYNE T,DE BACKER J P, et al. Isoquinoline derivatives isolated from the fruit of *Annona muricata* as 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonists in rats: unexploited antidepressive (lead) products[J]. *J Pharm Pharmacol*,1997,49(11):1145-1149.

- [14] 赵奇志,赵毅民.阿朴菲类生物碱生物活性研究进展[J].天然产物研究与开发,2006,18(2):316-324.
- [15] LI B,HAN L,CAO B,et al. Use of magnoflorine-phospholipid complex to permeate blood-brain barrier and treat depression in the CUMS animal model[J]. Drug Deliv,2019,26(1):566-574.
- [16] FARHAN M,HALEEM D J. Attenuation of unpredictable chronic mild stress induced deficits in rats by apomorphine[J]. J Pak Med Assoc,2016,66(12):1541-1546.
- [17] MARTÍNEZ-VÁZQUEZ M,ESTRADA-REYES R,ESCALONA A-GA,et al. Antidepressant-like effects of an alkaloid extract of the aerial parts of *Annona cherimolia* in mice[J]. J Ethnopharmacol,2012,139(1):164-170.
- [18] MORI F,RIBOLSI M,KUSAYANAGI H,et al. Genetic variants of the NMDA receptor influence cortical excitability and plasticity in humans[J]. J Neurophysiol,2011,106(4):1637-1643.
- [19] WANG L P,LI F,WANG D,et al. NMDA receptors in dopaminergic neurons are crucial for habit learning[J]. Neuron,2011,72(6):1055-1066.
- [20] LI W,YANG Y,LIN J,et al. Association of serotonin transporter gene (SLC6A4) polymorphisms with schizophrenia susceptibility and symptoms in a Chinese-Han population[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry,2013,44(1):290-295.
- [21] TUNBRIDGE E,BURNET PWJ,SODHI M S,et al. Catechol-O-methyltransferase (COMT) and proline dehydrogenase (PRODH) mRNAs in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia, bipolar disorder, and major depression[J]. Synapse,2004,51(2):112-118.
- [22] NOHESARA S,GHADIRIVASFI M,MOSTAFAVI S,et al. DNA hypomethylation of MB-COMT promoter in the DNA derived from saliva in schizophrenia and bipolar disorder[J]. J Psychiatr Res,2011,45(11):1432-1438.
- [23] ANTYPAN N,DRAGO A,SERRETTI A. The role of COMT gene variants in depression:bridging neuropsychological,behavioral and clinical phenotypes[J].Neurosci Biobehav Rev,2013,37(8):1597-1610.
- [24] NAOI M,MARUYAMA W,SHAMOTO-NAGAI M. Type A monoamine oxidase and serotonin are coordinately involved in depressive disorders:from neurotransmitter imbalance to impaired neurogenesis[J]. J Neural Transm,2018,125(1):53-66.
- [25] 张景霞,赵重博,李凡,等.基于网络药理学和分子对接技术的白芍治疗抑郁症作用机制探讨[J].中国现代中药,2021,23(9):1582-1589.
- [26] PEREIRA P A,BICALHO MAC,DE MORAES E N,et al. Genetic variant of AKT1 and AKTIP associated with late-onset depression in a Brazilian population[J].Int J Geriatr Psychiatry,2014,29(4):399-405.
- [27] K Aidanovich-BEILIN O,MILMAN A,WEIZMAN A,et al. Rapid antidepressant-like activity of specific glycogen synthase kinase-3 inhibitor and its effect on  $\beta$ -catenin in mouse hippocampus[J]. Biol Psychiatry,2004,55(8):781-784.
- [28] LAUSS M,KRIEGNER A,VIERLINGER K,et al. Characterization of the drugged human genome [J]. Pharmacogenomics,2007,8(8):1063-1073.
- [29] 周建松,李凌江,曹霞,等.5-羟色胺及其突触后 1A 受体对慢性应激大鼠情绪和认知的影响[J].中南大学学报(医学版),2008,33(4):305-311.
- [30] POPOLI M,GENNARELLI M,RACAGNI G. Modulation of synaptic plasticity by stress and antidepressants[J]. Bipolar Disord,2002,4(3):166-182.
- [31] D'SA C,DUMAN R S. Antidepressants and neuroplasticity[J]. Bipolar Disord,2002,4(3):183-194.
- [32] DONG Y,TAO B,XUE X,et al. Molecular mechanism of Epicedium treatment for depression based on network pharmacology and molecular docking technology[J]. BMC Complement Med Ther,2021,21(1):1-13.

(2022-02-23 收稿)

(上接第 590 页)

- mote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth[J]. Nat Med,2011,17(11):1498-1503.
- [14] BAGNATO C,IGAL R A. Overexpression of diacylglycerol acyltransferase-1 reduces phospholipid synthesis,proliferation,and invasiveness in simian virus 40-transformed human lung fibroblasts[J]. J Biol Chem,2003,278(52):52203-52211.
- [15] HANAHAN D,WEINBERG R A. Hallmarks of cancer:the next generation [J]. Cell,2011,144(5):646-674.
- [16] LEI X,LEI Y,LI J K,et al. Immune cells within the tumor microenvironment:biological functions and roles in cancer immunotherapy[J]. Cancer Lett,2020,470:126-133.
- [17] SANMAMED M F,CHEN L. A paradigm shift in cancer immunotherapy:from enhancement to normalization[J]. Cell,2018,175(2):313-326.
- [18] LI Z,ZHANG H. Reprogramming of glucose,fatty acid and amino acid metabolism for cancer progression[J]. Cell Mol Life Sci,2016,73(2):377-392.

(2022-03-02 收稿)