

## · 抑郁症的精准治疗专题 ·

## 基于生物信息学方法筛选重度抑郁症关键基因及潜在治疗药物预测

王相文 王圣海 孙辰辉 曲春晖 孙平

272000 济宁医学院精神卫生学院(王相文); 266034 青岛市精神卫生中心科教科(王圣海), 老年二科(孙辰辉、曲春晖、孙平); 200030 上海交通大学医学院附属精神卫生中心临床研究

通信作者: 孙平, Email: qdsunping99@sina.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.06.004

**【摘要】** **目的** 通过生物信息学方法筛选重度抑郁症关键基因及潜在治疗药物。**方法** 收集GEO公共数据库中GSE98793、GSE76826数据集作为数据来源, 采用在线工具及R语言进行数据分析、差异表达基因筛选和富集分析。蛋白质-蛋白质互作网络分析采用STRING数据库进行。关键基因的筛选采用Cytoscape软件。采用受试者工作特征(ROC)曲线评价诊断价值, 采用Connectivity Map数据库预测治疗重度抑郁症的小分子药物。**结果** 筛选出TLR2、CD28、IL7R、IRF4、MAPK14共5个关键基因。ROC曲线结果显示, 5个关键基因在GSE98793、GSE76826数据集中的ROC曲线下面积为0.616~0.804。预测得到UBP-302、ketanserin、CS-1657、androstenol、taurocholic-acid共5种小分子药物可能对改善重度抑郁症患者症状有潜在价值。**结论** TLR2、CD28、IL7R、IRF4、MAPK14可能是重度抑郁症患者发病的关键基因, UBP-302、ketanserin、CS-1657、androstenol、taurocholic-acid 5个小分子化合物可能对于抑郁症状改善有一定效果, 可为后续药物研究提供思路。

**【关键词】** 生物信息学; 抑郁症; 差异基因

**基金项目:** 山东省医药卫生科技发展计划(2017WS748)

**Bioinformatics-based approach for screening hub genes and predicting potential therapeutic agents for major depressive disorder**

Wang Xiangwen, Wang Shenghai, Sun Chenhui, Qu Chunhui, Sun Ping  
School of Mental Health, Jining Medical University, Jining 272000, China (Wang XW); Department of Science and Education, Qingdao Mental Health Center, Qingdao 266034, China (Wang SH); Department II of Geriatrics, Qingdao Mental Health Center, Qingdao 266034, China (Sun CH, Qu CH, Sun P); Clinical Research Center, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China (Sun P)

Corresponding author: Sun Ping, Email: qdsunping99@sina.com

**【Abstract】** **Objective** To screen hub genes and potential therapeutic agents for major depressive disorder (MDD) by bioinformatics methods. **Methods** The GSE98793 and GSE76826 datasets in the GEO database were used as the data source. Data analysis, differential expression gene (DEG) screening and enrichment analysis were carried out using online tools and R soft. STRING database was used to analyze protein-protein interaction network, and Cytoscape was used to screen hub genes. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic value, and Connectivity Map database was used to predict small molecule drugs for severe MDD. **Results** A total of 5 hub genes (TLR2, CD28, IL7R, IRF4, MAPK14) were screened out. The ROC curve results showed that the area under the ROC curve of the 5 hub genes in the GSE98793 and GSE76826 datasets ranges from 0.616 to 0.804. It was predicted that UBP-302, ketanserin, CS-1657, androstenol, taurocholic acid, a total of 5 small molecule drugs, may have potential value in improving the symptoms of patients with major depressive disorder. **Conclusions** TLR2, CD28, IL7R, IRF4, MAPK14 may be key genes in the pathogenesis of MDD patients. The 5 small molecule compounds UBP-302, ketanserin, CS-1657, androstenol, and taurocholic-acid may have a certain effect on improving depressive symptoms and can provide ideas for subsequent drug research.

**【Key words】** Bioinformatics methods; Depressive disorder; Differentially-expressed genes

**Fund program:** Shandong Provincial Medical and Health Science and Technology Development Plan (2017WS748)

重度抑郁症(major depressive disorder, MDD)是一种以心境低落、兴趣减退、认知功能受损和自主神经紊乱为核心症状的疾病<sup>[1-2]</sup>,位列致全球健康寿命损失年因素第5位<sup>[3]</sup>。世界精神卫生组织的调查显示,约20%的人群在一生中的某个时刻符合MDD的标准<sup>[4]</sup>。在我国成年人人群中,MDD的患病率高达3.4%<sup>[5]</sup>。由于抑郁症的高患病率、高自杀风险,给个人和社会带来了极大的负担。

目前,临床中常用的诊断方式主要是基于症状学评估,但其标准尚待阐明<sup>[6-7]</sup>,而MDD的高发病率、中等遗传率为抑郁症遗传靶点的确认提出了挑战<sup>[8]</sup>。生物信息学分析技术在肿瘤领域已经被广泛应用,但在精神疾病领域的研究却较少。随着基因芯片、高通量测序等生命科学技术的发展,目前公开数据库中精神疾病的数据日渐完善。因此,本研究收集了两个数据集进行合并分析,筛选出MDD相关的关键基因,并预测潜在治疗药物,为治疗MDD提供新的思路。

## 一、材料与方法

1. 数据收集:从美国国家生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information, NCBI)下属GEO(Gene Expression Omnibus)数据库<sup>[9-10]</sup>中筛选GSE98793<sup>[11]</sup>、GSE76826<sup>[12]</sup>作为数据来源。两组数据集均包含MDD患者与健康对照者的系列表达矩阵数据,且上传时间均为5年内,相较于其他数据集,两者具有较强的时效性。其中GSE98793基于Affymetrix U133\_Plus2.0平台测序,数据集中包含64例MDD患者及64名健康对照者,GSE76826基于Agilent SurePrint G3 Human GE 8 × 60K v2平台测序,数据集中包含20例MDD患者及12名健康对照者。两组样本均已经过归一化处理。

2. 差异表达基因(differential expression gene, DEG)的筛选及数据处理:两组数据使用GEO数据库内的在线分析工具GEO2R<sup>[10,13]</sup>进行DEG的筛选,该在线分析工具是基于R语言3.2.3版本及limma程序包<sup>[14]</sup>3.26.8版本的分析软件。两组数据的分析结果使用在线工具仙桃学术(<https://www.xiantao.love>)进行火山图绘制,以此实现结果可视化。两组数据的DEG使用在线工具(<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn>)进行Venn图绘制,交集内基因被认为是共同的DEG。使用ComplexHeat map包<sup>[15]</sup>对两组数据进行热图绘制。

3. 富集分析:利用David数据库<sup>[16-17]</sup>(<https://DAVID.ncifcrf.gov/>)进行基因本体论(Gene Ontology,

GO)<sup>[18-19]</sup>及京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)富集功能分析,DAVID数据库是一个集成基因注释、可视化与集成发现的在线数据库,旨在为大量的基因、蛋白质重量功能注释及分析工具。GO是一种系统的对基因及其表达产物进行注释的方法和过程,其分析内容包括生物过程水平(biological processes, BP)、细胞组分水平(cellular components, CC)、分子功能水平(molecular functions, MF)3个维度。KEGG是一个整合了基因组、化学和系统功能信息的综合数据库,被广泛用于基因通路的富集注释。GO、KEGG分析均以 $P < 0.05$ 为筛选标准, $P$ 值矫正方法为Benjamini-Hochberg法。

4. 蛋白质-蛋白质互作(protein-protein interaction networks, PPI)网络分析:利用STRING 11.5数据库<sup>[20]</sup>分析DEG之间的潜在相互关系,以中等置信度score > 0.4为标准构建PPI关系,并将结果导入Cytoscape(版本号3.9.1、Java 11.0.6)进行网络图构建,使用CytoHubba插件<sup>[21]</sup>进行关键(Hub)基因的筛选。

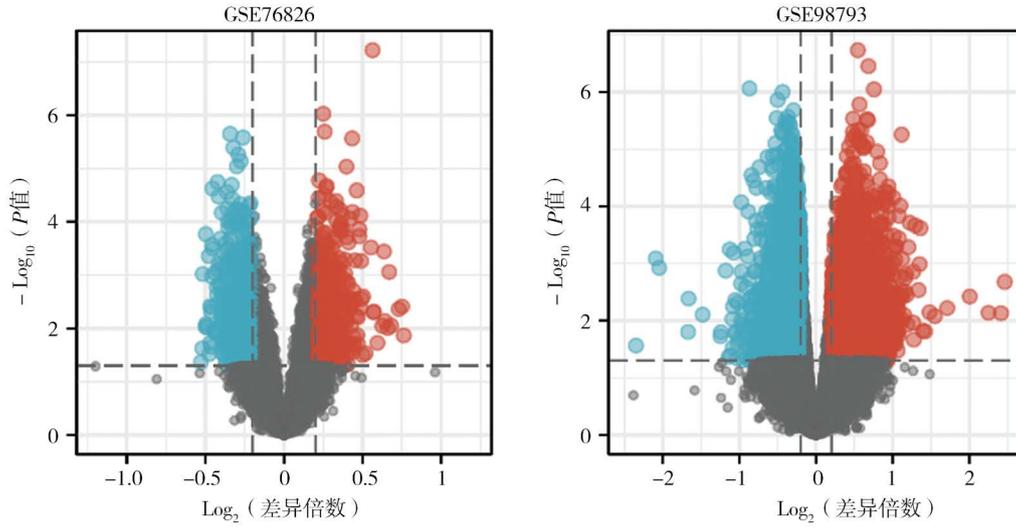
5. 诊断价值评估:为进一步探索关键基因在MDD中的诊断价值,采用pROC包(版本号1.18.0、R 4.2.1)进行受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)分析和曲线下面积(area under the curve, AUC)计算,使用ggplot2包(版本号3.3.6、R 4.2.1)进行可视化。

6. 药物预测:使用Connectivity Map数据库(<https://clue.io>)<sup>[22]</sup>将两组共表达的上调、下调DEG分别与数据库参考数据列表比对,计算出本研究基因列表与数据库已有基因及干预列表的相似性,相似性以score值表示,score值为-100~100,取值越小说明该基因列表与已知小分子化合物处理后的表达谱数据拮抗越明显。为了寻找出可能改善MDD症状的化合物,筛选score负值排名前5位的化合物。

## 二、结果

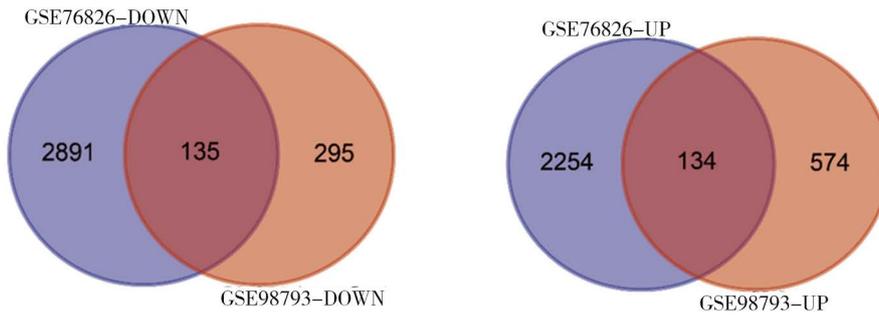
1. DEG分析:以 $P < 0.05$ ,  $|\log_2FC| > 0.2$ 为条件,去除1个探针对应多个基因及1个基因对应多个探针的数据后,在GSE98793、GSE76826数据集分别筛选出627、4 517个DEG,见图1。按照表达水平不同将DEG区分为表达上调及表达下调两组,两组数据表达相同的DEG分别取交集,共获得135个共同上调(UP)DEG、134个共同下调(DOWN)DEG,见图2。它们在2个数据集集中的表达热图见图3。

2. 差异基因富集分析:共富集到64个GO术语、2条KEGG通路。其中在生物过程(biological



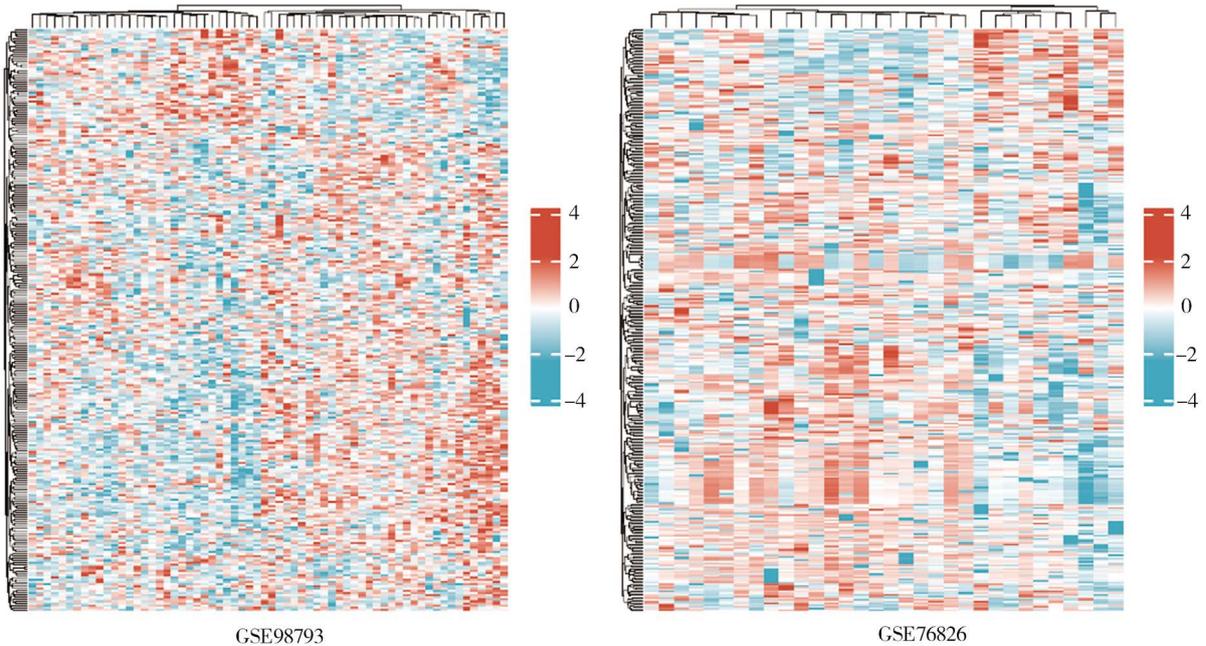
注：红色圆点代表基因表达上调，蓝色圆点代表基因表达下调

图1 GSE98793、GSE76826数据集中差异表达基因的火山图



注：UP为基因表达上调，DOWN为基因表达下调 34

图2 GSE98793、GSE76826数据集样本中共表达的基因 Venn 图



注：横坐标代表各样本，纵坐标代表差异情况

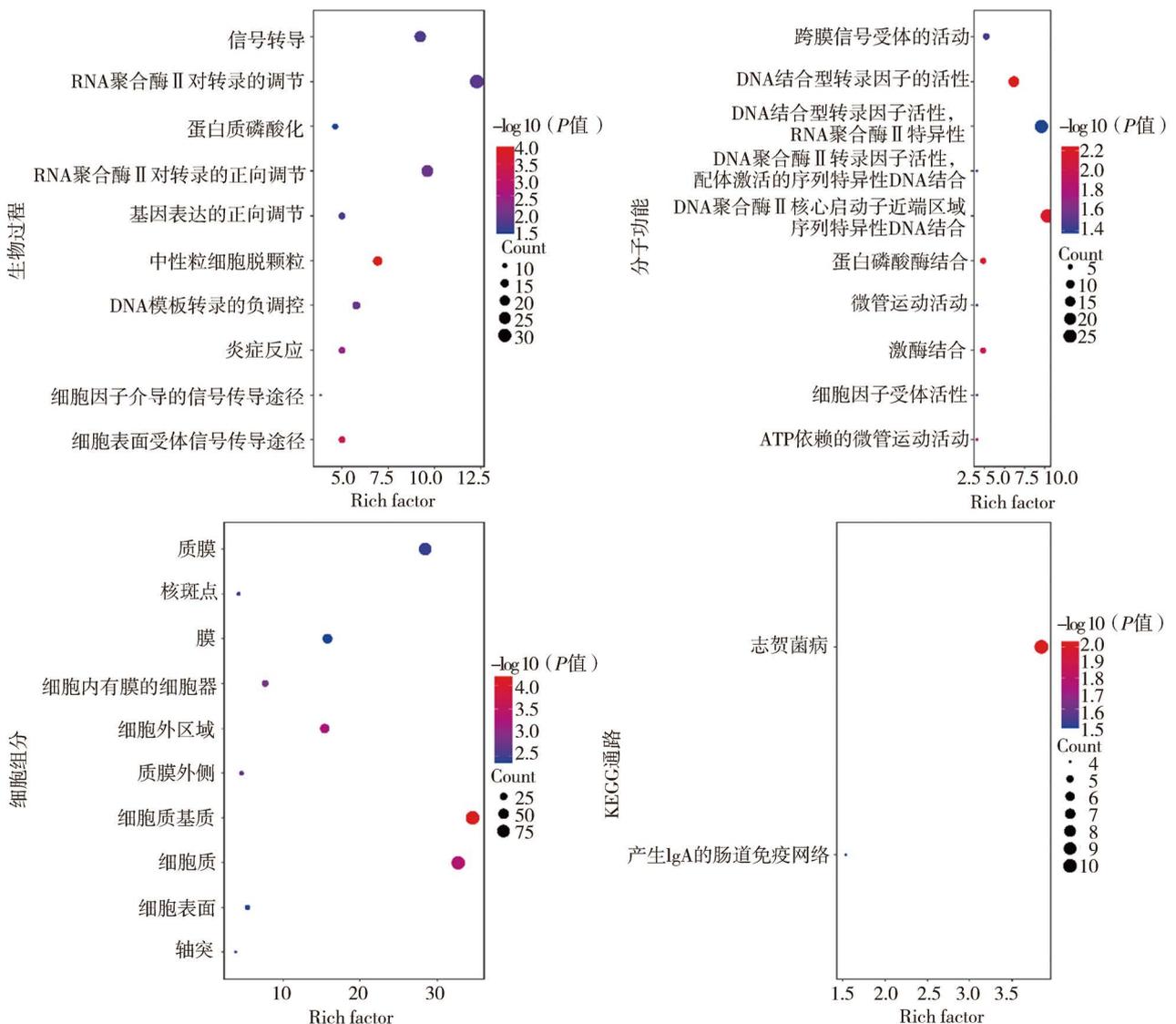
图3 共表达基因在 GSE98793、GSE76826 数据集中的表达热图

process, BP) 维度, DEG 主要富集在炎症反应相关的白细胞分化、细胞因子的反应、白细胞介素的产生以及嘌呤核苷二磷酸的代谢等过程; 在细胞组分 (cellular component, CC) 水平, DEG 主要富集在细胞质、细胞液、细胞中的生物膜等方面; 在分子功能 (molecular function, MF) 中, DEG 主要富集于转录调控、跨膜信号受体活性、微管运动等过程。KEGG 富集分析结果显示, DEG 主要富集在志贺菌病、用于 IgA 生产的肠道免疫网络。见图 4。

3. PPI 网络构建及关键基因筛选: 将 269 个基因上传至 STRING 数据库, 去掉无连接的独立节点, 构建出由 171 个节点、237 条边构成的 PPI 网络结构图, 见图 5A。将 PPI 网络图结果导入 Cytoscape, 并

使用 CytoHubba 插件对 PPI 网络进行分析以筛选关键基因, 筛选标准按照 Degree 算法选出得分排名前 5 位的 DEG 作为关键基因 (TLR2、CD28、IL7R、IRF4、MAPK14), 关键基因与其他相关基因的网络图见图 5B。

4. 关键基因的诊断价值评估: 在 GSE76826 数据集中, TLR2 的 AUC 值为 0.737 (95% CI: 0.552 ~ 0.923), CD28 的 AUC 值为 0.787 (95% CI: 0.627 ~ 0.948), IL7R 的 AUC 值为 0.729 (95% CI: 0.554 ~ 0.904), IRF4 的 AUC 值为 0.804 (95% CI: 0.646 ~ 0.963), MAPK14 的 AUC 值为 0.708 (95% CI: 0.528 ~ 0.889), 见图 6A。在 GSE98793 数据集中, TLR2 的 AUC 值为 0.666 (95% CI: 0.572 ~ 0.761), CD28 的 AUC 值



注: 横坐标 Rich factor 为差异基因中注释到该通路的基因比例与所有基因中注释到该通路的基因比例的比值; 纵坐标为通路名称; DEG 差异表达基因; GO 基因本体论; KEGG 京都基因与基因组百科全书

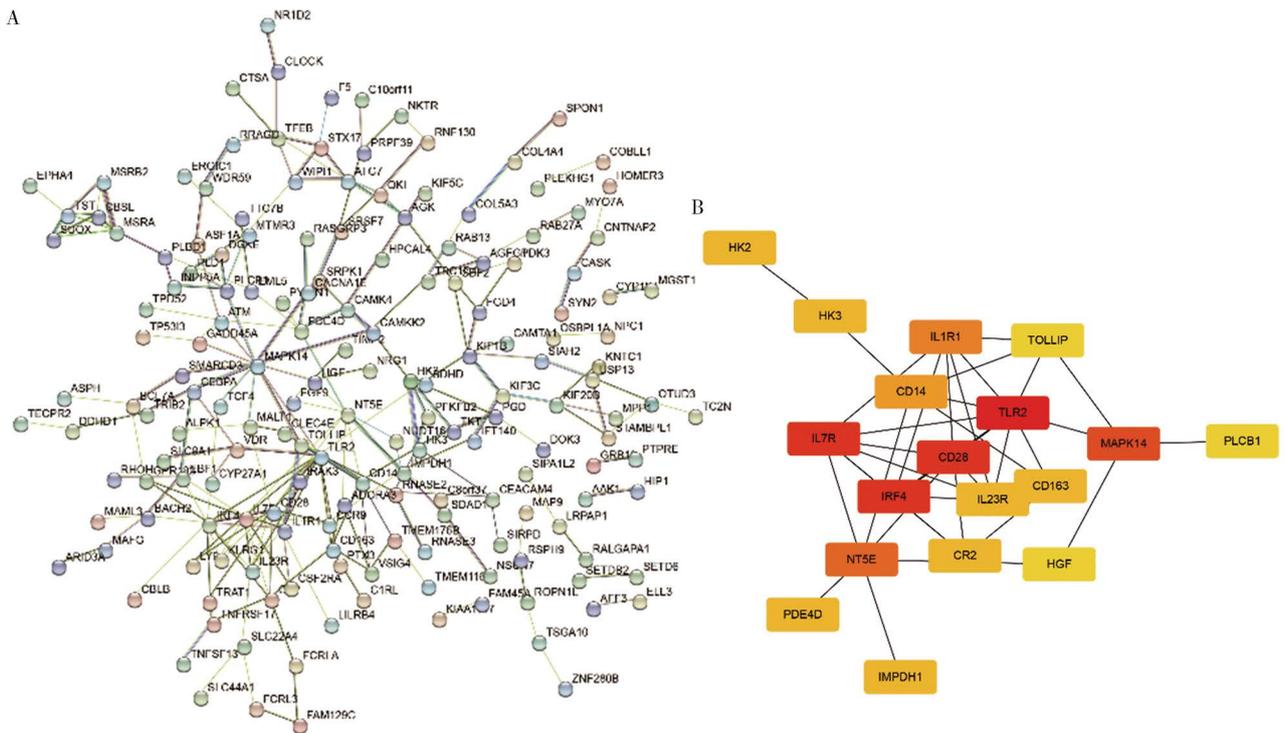
图 4 对 DEG 进行 GO 及 KEGG 富集分析

为0.620(95%CI: 0.523 ~ 0.718), IL7R的AUC值为0.616(95%CI: 0.518 ~ 0.714), IRF4的AUC值为0.701(95%CI: 0.609 ~ 0.792), MAPK14的AUC值为0.629(95%CI: 0.532 ~ 0.725),见图6B。

5. 药物预测: 通过Connectivity Map数据库(<https://clue.io>)对DEG进行预测,结果显示,排名前5位的化合物为UBP-302(谷氨酸受体拮抗剂)、ketanserin(血清素受体拮抗剂)、CS-1657(PARP抑制剂)、androstenol

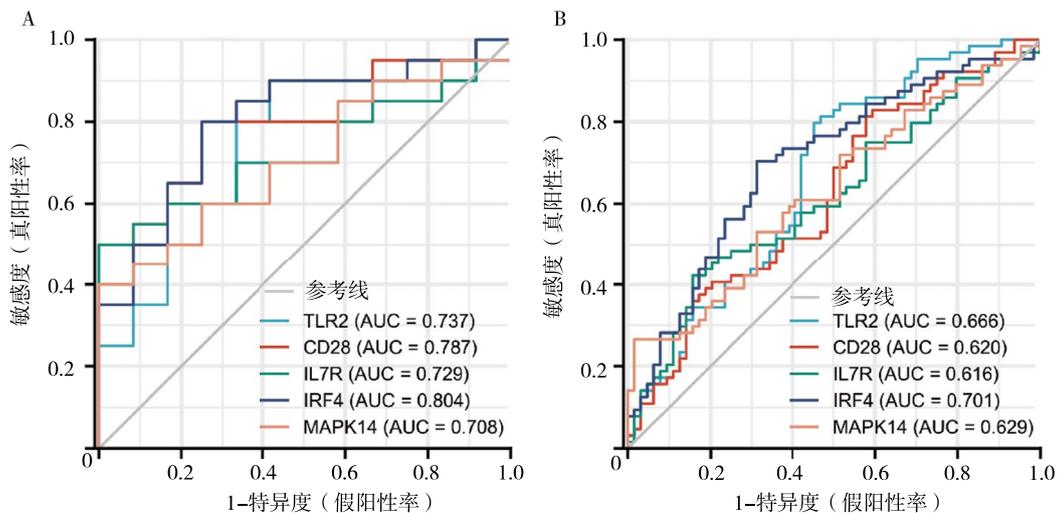
(GABA受体调节剂)、taurocholic-acid(胆汁酸),见表1。

讨论 MDD作为较为常见的精神疾病,给患者带来痛苦的同时也给社会造成严重负担<sup>[3]</sup>,且该疾病的患病率也逐年上升<sup>[23]</sup>。目前,临床治疗抑郁症的方法仍以药物为主,预计到2030年,与抑郁症相关的全球经济负担将增加1倍<sup>[24]</sup>。目前MDD的发病机制尚不完全明确,针对疾病的诊断主要依靠症状学标准。但精神疾病的症状多有交叉,容易造成



注: A为共表达基因的PPI网络图;B为关键基因与其他相关基因的网络图,颜色越趋近于红色代表该基因越接近核心地位;PPI蛋白质-蛋白质互作

图5 共差异表达基因的PPI网络图和关键基因筛选



注: A为GSE76826数据库;B为GSE98793数据库;AUC曲线下面积

图6 2个数据集中枢纽基因的诊断评估

表1 排名前5位与本研究差异表达基因呈负相关的化合物

编码	名称	描述	score 值
BRD-A45499626	UBP-302	谷氨酸受体拮抗剂	-99.93
BRD-K49671696	ketanserin	血清素受体拮抗剂	-99.93
BRD-K50214219	CS-1657	PARP抑制剂	-99.79
BRD-K24994810	androstenol	GABA受体调节剂	-99.75
BRD-K81062487	taurocholic-acid	胆汁酸	-99.65

误诊现象,难以做到对疾病的早期预测及精准识别。目前,生物信息学分析已经较为广泛地应用于医疗领域,其中肿瘤领域及部分遗传疾病已经能够借助此类分析发现对疾病具有关键作用的基因。先前基因水平的研究显示MDD患者中存在基因表达水平的显著变化,提示MDD的发病与基因表达存在关联<sup>[13]</sup>。但目前在精神疾病领域应用生物信息学分析的研究较为罕见,且研究多为单数据集研究,容易造成关键基因的遗漏。本研究纳入了两个不同平台的数据集,通过数据集中DEG交集的进一步筛选,以求更精准地筛选更具关键作用的基因。

本研究对GEO数据库中筛选出的两个数据集(GSE98793和GSE76826)进行DEG分析,共筛选出269个DEG,其中135个DEG表达上调、134个DEG表达下调。之后在GO、KEGG富集分析中共富集到64个GO术语、2条KEGG通路。富集分析结果显示,DEG在免疫相关的通路显著富集,提示免疫炎症过程可能参与了MDD的发病过程,这与先前研究中MDD可以伴发免疫炎症反应的观点一致<sup>[25-26]</sup>。KEGG富集分析结果主要富集于志贺氏菌以及IgA相关的肠道免疫通路。志贺氏菌属革兰阴性杆菌,近来开展的一项研究证实,在MDD患者中有针对革兰阴性杆菌LSP的血清IgA升高<sup>[27]</sup>,这与本研究结论一致。此外,目前的研究表明,肠道菌群可能通过炎症因子对MDD的发生、发展产生影响<sup>[28-29]</sup>,这同样也解释了本研究的KEGG富集结果。

通过PPI网络筛选出5个关键基因,分别为TLR2、CD28、IL7R、IRF4、MAPK14。TLR2基因是编码蛋白质Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)家族的成员,TLR是前哨免疫细胞(例如巨噬细胞)中的模式识别受体,负责检测病原体的特征分子并启动先天免疫反应<sup>[30]</sup>。本研究中,该基因在MDD患者中的表达水平与对照组相比存在显著差异;一项基于细胞学的研究也发现了相似的结果。其在对于MDD患者的免疫细胞体外培养试验中观察到了TLR2配体的表达升高及TLR途径激活<sup>[31]</sup>。IRF4

基因编码的蛋白质属于干扰素调节因子(interferon regulatory factor, IRF)转录因子家族,该IRF因子家族属于淋巴细胞特异性,对TLR途径传导进行调节。TLR激活后可以与多种配体交互,包括病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMP)、损伤相关的分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)、异生素(xenobiotics)等,这些配体可能在某些应激事件下被改变,从而导致对MDD的易感性增加<sup>[32]</sup>。CD28是T细胞活化的主要共刺激分子,可以使T细胞表型改变和促炎功能增加。目前,已经在MDD患者中发现CD28异常表达细胞的改变<sup>[33]</sup>。IL7R基因编码的蛋白质是IL7的受体,可以诱导T细胞表型改变及细胞因子增加<sup>[34]</sup>,亦有研究报道了MDD患者中IL7血清水平的增高<sup>[35]</sup>。CD28、IL7等细胞因子所致的T细胞改变和细胞因子失调可能是部分患者抑郁症状发展的重要驱动因素<sup>[36]</sup>,可以改变患者的免疫微环境,进而通过免疫途径参与MDD的发病过程。以上4个基因均与炎症反应机制密切相关,很可能都通过参与调控免疫炎症过程介导MDD病情变化,与先前GO分析结果相吻合。MAPK14基因编码的蛋白质是MAP激酶家族的成员,MAP激酶充当多种生化信号的整合点并参与各种细胞过程,如增殖、分化、转录调节和发育<sup>[37]</sup>。已有研究证实,MAP激酶的调节可以引起抑郁行为<sup>[38-39]</sup>。

通过ROC曲线验证5个关键基因诊断价值,本研究结果显示5个关键基因的AUC为0.616~0.804,均为阳性结果。本研究结果虽不如其他遗传病的致病基因一样显著,但考虑到MDD是多基因致病且环境因素也参与过程,本研究结果仍可提示筛选出的5个关键基因对于MDD具有诊断价值。

为了筛选MDD潜在治疗药物,通过Connectivity Map数据库筛选出UBP-302、ketanserin、CS-1657、androstenol和taurocholic-acid共5种小分子化合物。其中,UBP-302为谷氨酸受体拮抗剂,ketanserin为血清素受体拮抗剂,目前国内外大量研究已经证实

这两类化合物对于MDD患者具有一定的抗抑郁效果<sup>[40-44]</sup>。CS-1657为PARP抑制剂,此类化合物用于抑郁症患者的研究目前尚少,但2020年的一项个案报告表明,在1例抑郁合并卵巢癌的女性患者中出现了PARP抑制剂尼拉帕尼给药后抑郁和焦虑症状快速改善的效果<sup>[45]</sup>,同时也发现PARP与抑郁模型小鼠脑内神经炎症水平相关<sup>[46]</sup>,对于GABA受体调节剂<sup>[47]</sup>及胆汁酸<sup>[48]</sup>对抑郁症的作用亦有相关报道。综上所述,本次筛选出的5个小分子化合物均有可能成为改善抑郁症患者症状的潜在药物。

本研究存在一定局限性,受限于生物信息学分析的固有特点,仅从理论角度分析关键基因特性及筛选治疗药物,对于关键基因的诊断价值有待于更进一步的检验,预测药物的作用机制及临床可靠性仍需后续相关细胞学、动物学或临床试验验证。

综上所述,本研究最终筛选出5个关键基因(TLR2、CD28、IL7R、IRF4、MAPK14),其可能在MDD的发生、发展中起到重要作用,且以上基因均对MDD有显著的诊断价值。药物方面,UBP-302、ketanserin、CS-1657、androstenol、taurocholic-acid 5个小分子化合物可能对MDD的治疗有效。以上发现可能在未来为MDD的早期诊断识别及研发潜在药物提供新思路。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 试验设计为王相文、孙平,研究实施、资料收集、论文撰写为王相文,论文修订、审校为王圣海、孙辰辉、曲春辉

## 参 考 文 献

- [1] Ote C, Gold SM, Penninx BW, et al. Major depressive disorder [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16065. DOI: 10.1038/nrdp.2016.65.
- [2] Nuckols CC. The diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5) [M]. Philadelphia: American Psychiatric Association, 2013.
- [3] GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet*, 2020, 396(10258): 1204-1222. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
- [4] Bromet E, Andrade LH, Hwang I, et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode [J]. *BMC Med*, 2011, 9: 90. DOI: 10.1186/1741-7015-9-90.
- [5] Lu J, Xu XF, Huang YQ, et al. Prevalence of depressive disorders and treatment in China: a cross-sectional epidemiological study [J]. *Lancet Psychiatry*, 2021, 8(11): 981-990. DOI: 10.1016/S2215-0366(21)00251.
- [6] Fried EI, Epskamp S, Nesse RM, et al. What are 'good' depression symptoms? Comparing the centrality of DSM and non-DSM symptoms of depression in a network analysis [J]. *J Affect Disord*, 2016, 189: 314-320. DOI: 10.1016/j.jad.2015.09.005.
- [7] Pettersson A, Boström KB, Gustavsson P, et al. Which instruments to support diagnosis of depression have sufficient accuracy? A systematic review [J]. *Nord J Psychiatry*, 2015, 69(7): 497-508. DOI: 10.3109/08039488.2015.1008568.
- [8] Kendall KM, Van Assche E, Andlauer T, et al. The genetic basis of major depression [J]. *Psychol Med*, 2021, 51(13): 2217-2230. DOI: 10.1017/S0033291721000441.
- [9] Edgar R, Domrachev M, Lash AE. Gene expression omnibus: NCBI gene expression and hybridization array data repository [J]. *Nucleic Acids Res*, 2002, 30(1): 207-210. DOI: 10.1093/nar/30.1.207.
- [10] Barrett T, Wilhite SE, Ledoux P, et al. NCBI GEO: archive for functional genomics data sets--update [J]. *Nucleic Acids Res*, 2013, 41(Database issue): D991-D995. DOI: 10.1093/nar/gks1193.
- [11] Leday G, Vértés PE, Richardson S, et al. Replicable and coupled changes in innate and adaptive immune gene expression in two case-control studies of blood microarrays in major depressive disorder [J]. *Biol Psychiatry*, 2018, 83(1): 70-80. DOI: 10.1016/j.biopsych.2017.01.021.
- [12] Miyata S, Kurachi M, Okano Y, et al. Blood transcriptomic markers in patients with late-onset major depressive disorder [J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0150262. DOI: 10.1371/journal.pone.0150262.
- [13] 张珊, 陈巍, 李丽, 等. 抑郁症患者脑组织转录组基因表达谱的整合分析 [J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2020, 29(9): 827-833. DOI: 10.3760/cma.j.cn371468-20200319-01148. Zhang S, Chen W, Li L, et al. Integrated analysis of brain transcriptome gene expression profile of patients with major depressive disorder [J]. *Chin J Behav Med & Brain Sci*, 2020, 29(9): 827-833.
- [14] Ritchie ME, Phipson B, Wu D, et al. limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies [J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(7): e47. DOI: 10.1093/nar/gkv007.
- [15] Gu Z, Eils R, Schlesner M. Complex heatmaps reveal patterns and correlations in multidimensional genomic data [J]. *Bioinformatics*, 2016, 32(18): 2847-2849. DOI: 10.1093/bioinformatics/btw313.
- [16] Huang da W, Sherman BT, Lempicki RA. Bioinformatics enrichment tools: paths toward the comprehensive functional analysis of large gene lists [J]. *Nucleic Acids Res*, 2009, 37(1): 1-13. DOI: 10.1093/nar/gkn923.
- [17] Huang da W, Sherman BT, Lempicki RA. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources [J]. *Nat Protoc*, 2009, 4(1): 44-57. DOI: 10.1038/nprot.2008.211.
- [18] Ashburner M, Ball CA, Blake JA, et al. Gene ontology: tool for the unification of biology. The Gene Ontology Consortium [J]. *Nat Genet*, 2000, 25(1): 25-29. DOI: 10.1038/75556.
- [19] The Gene Ontology resource: enriching a GOLD mine [J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(D1): D325-D334. DOI: 10.1093/nar/gkaa1113.
- [20] Szklarczyk D, Gable AL, Lyon D, et al. STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D607-D613. DOI: 10.1093/nar/gky1131.

- [ 21 ] Chin CH, Chen SH, Wu HH, et al. CytoHubba: identifying hub objects and sub-networks from complex interactome[ J ]. BMC Syst Biol, 2014, 8 Suppl 4: S11. DOI: 10.1186/1752-0509-8-S4-S11.
- [ 22 ] Musa A, Ghoraié IS, Zhang SD, et al. A review of connectivity map and computational approaches in pharmacogenomics[ J ]. Brief Bioinform, 2018, 19(3): 506-523. DOI: 10.1093/bib/bbw112.
- [ 23 ] Pereira LP, Köhler CA, Stubbs B, et al. Imaging genetics paradigms in depression research: systematic review and meta-analysis[ J ]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2018, 86: 102-113. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.05.012.
- [ 24 ] McCarron RM, Shapiro B, Rawles J, et al. Depression[ J ]. Ann Intern Med, 2021, 174(5): ITC65-ITC80. DOI: 10.7326/AITC202105180.
- [ 25 ] Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target[ J ]. Nat Rev Immunol, 2016, 16(1): 22-34. DOI: 10.1038/nri.2015.5.
- [ 26 ] Fleshner M, Frank M, Maier SF. Danger signals and inflammasomes: stress-evoked sterile inflammation in mood disorders[ J ]. Neuropsychopharmacology, 2017, 42(1): 36-45. DOI: 10.1038/npp.2016.125.
- [ 27 ] Simeonova D, Stoyanov D, Leunis JC, et al. Increased serum immunoglobulin responses to gut commensal gram-negative bacteria in unipolar major depression and bipolar disorder type 1, especially when melancholia is present[ J ]. Neurotox Res, 2020, 37(2): 338-348. DOI: 10.1007/s12640-019-00126-7.
- [ 28 ] Liu P, Gao M, Liu Z, et al. Gut microbiome composition linked to inflammatory factors and cognitive functions in first-episode, drug-naive major depressive disorder patients[ J ]. Front Neurosci, 2021, 15: 800764. DOI: 10.3389/fnins.2021.800764.
- [ 29 ] Suda K, Matsuda K. How microbes affect depression: underlying mechanisms via the gut-brain axis and the modulating role of probiotics[ J ]. Int J Mol Sci, 2022, 23(3): 1172. DOI: 10.3390/ijms23031172.
- [ 30 ] Leulier F, Lemaitre B. Toll-like receptors-taking an evolutionary approach[ J ]. Nat Rev Genet, 2008, 9(3): 165-178. DOI: 10.1038/nrg2303.
- [ 31 ] Sales MC, Kasahara TM, Sacramento PM, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor attenuates the hyperresponsiveness of TLR2<sup>+</sup> and TLR4<sup>+</sup> Th17/Tc17-like cells in multiple sclerosis patients with major depression[ J ]. Immunology, 2021, 162(3): 290-305. DOI: 10.1111/imm.13281.
- [ 32 ] Slavich GM, Irwin MR. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression[ J ]. Psychol Bull, 2014, 140(3): 774-815. DOI: 10.1037/a0035302.
- [ 33 ] Alvarez-Mon MA, Gómez-Lahoz AM, Orozco A, et al. Expansion of CD4 T lymphocytes expressing interleukin 17 and tumor necrosis factor in patients with major depressive disorder[ J ]. J Pers Med, 2021, 11(3): 220. DOI: 10.3390/jpm11030220.
- [ 34 ] Lehto SM, Huotari A, Niskanen L, et al. Serum IL-7 and G-CSF in major depressive disorder[ J ]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2010, 34(6): 846-51. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2010.03.033.
- [ 35 ] Simon NM, McNamara K, Chow CW, et al. A detailed examination of cytokine abnormalities in major depressive disorder[ J ]. Eur Neuropsychopharmacol, 2008, 18(3): 230-233. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2007.06.004.
- [ 36 ] van Zuiden M, Heijnen CJ, van de Schoot R, et al. Cytokine production by leukocytes of military personnel with depressive symptoms after deployment to a combat-zone: a prospective, longitudinal study[ J ]. PLoS One, 2011, 6(12): e29142. DOI: 10.1371/journal.pone.0029142.
- [ 37 ] Corrêa SA, Eales KL. The role of p38 MAPK and its substrates in neuronal plasticity and neurodegenerative disease[ J ]. J Signal Transduct, 2012, 2012: 649079. DOI: 10.1155/2012/649079.
- [ 38 ] Duric V, Banasr M, Licznerski P, et al. A negative regulator of MAP kinase causes depressive behavior[ J ]. Nat Med, 2010, 16(11): 1328-1332. DOI: 10.1038/nm.2219.
- [ 39 ] Duman CH, Schlesinger L, Kodama M, et al. A role for MAP kinase signaling in behavioral models of depression and antidepressant treatment[ J ]. Biol Psychiatry, 2007, 61(5): 661-670. DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.05.047.
- [ 40 ] Zanos P, Gould TD. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant[ J ]. Mol Psychiatry, 2018, 23(4): 801-811. DOI: 10.1038/mp.2017.255.
- [ 41 ] Workman ER, Niere F, Raab-Graham KF. Engaging homeostatic plasticity to treat depression[ J ]. Mol Psychiatry, 2018, 23(1): 26-35. DOI: 10.1038/mp.2017.225.
- [ 42 ] Dutta A, McKie S, Deakin J. Ketamine and other potential glutamate antidepressants[ J ]. Psychiatry Res, 2015, 225(1/2): 1-13. DOI: 10.1016/j.psychres.2014.10.028.
- [ 43 ] Pham TH, Gardier AM. Fast-acting antidepressant activity of ketamine: highlights on brain serotonin, glutamate, and GABA neurotransmission in preclinical studies[ J ]. Pharmacol Ther, 2019, 199: 58-90. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.02.017.
- [ 44 ] Gonda X, Sharma SR, Tarazi FI. Vortioxetine: a novel antidepressant for the treatment of major depressive disorder[ J ]. Expert Opin Drug Discov, 2019, 14(1): 81-89. DOI: 10.1080/17460441.2019.1546691.
- [ 45 ] Jewett BE, Miller MN, Ligon LA, et al. Rapid and temporary improvement of depression and anxiety observed following niraparib administration: a case report[ J ]. BMC Psychiatry, 2020, 20(1): 171. DOI: 10.1186/s12888-020-02590-4.
- [ 46 ] 李辰.PARP14在抑郁症模型小鼠海马区的表达量变化及其与神经炎症反应的关系[ D ].北京:北京协和医学院, 2021.
- [ 47 ] Della Vecchia A, Arone A, Piccinini A, et al. GABA system in depression: impact on pathophysiology and psychopharmacology[ J ]. Curr Med Chem, 2022, 29(36): 5710-5730. DOI: 10.2174/092986732866621115124149.
- [ 48 ] Bao H, Li H, Jia Y, et al. Ganoderic acid A exerted antidepressant-like action through FXR modulated NLRP3 inflammasome and synaptic activity[ J ]. Biochem Pharmacol, 2021, 188: 114561. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114561.

(收稿日期: 2022-03-25)

(本文编辑: 赵金鑫)