

基于生物信息学分析重度抑郁症的氧化应激相关基因及靶向防治中药筛选

高 菲^{1#}, 甄莉炜^{1#}, 卫梦甜¹, 朱泽峰¹, 刘 畅¹, 曹艺馨¹, 胡建贞², 董译琛³, 杜鑫哲², 高 耀^{2*}

1. 山西医科大学 创新创业学院 基础医学院, 山西 太原 030001

2. 山西医科大学第一医院精神卫生科, 山西 太原 030001

3. 济宁医学院 药学院, 山东 烟台 276827

摘要: **目的** 采用生物信息学方法探究重度抑郁症(MDD)的氧化应激相关差异基因的表达模式及筛选相关的中药。 **方法** 首先通过基因表达综合数据库获取数据集, 利用R软件limma包筛选差异基因, 从Genecard数据库获取氧化应激差异基因, 利用韦恩图映射共有基因。其次对氧化应激差异基因进行基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)分析, 接着构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络筛选氧化应激的关键基因, 接着进行免疫细胞浸润分析。最后利用Coremine Medical预测靶向中药。 **结果** 经筛选共得到差异表达基因202个。KEGG富集分析集中在吞噬体, 白细胞经内皮层迁移(TEM), 脂肪细胞因子等通路。通过PPI网络和LASSO确定了与MDD氧化应激密切相关的2个关键基因为MOG和AIF1。ROC曲线显示2个关键基因具有很高的诊断价值。最后在GSE39653数据集中验证了以上Hub基因的显著差异表达。免疫通路富集显示, MDD组与健康组相比, 静息态的NK细胞明显增高, T滤泡辅助细胞明显减少。利用Coremine Medical预测人参、茶树根、西红花等可作为预防或治疗MDD的靶向中药。 **结论** 通过生物信息学分析得到MDD的氧化应激差异基因, 预测了14种治疗MDD的首选中药, 如蜂蜜、人参、茶树根等。

关键词: 重度抑郁症; 氧化应激; 中药筛选; 人参; 茶树根; 西红花

中图分类号: R96 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2024)12-2899-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.12.020

Bioinformatics-based analysis of oxidative stress-related genes in major depressive disorder and screening of targeted traditional Chinese medicines for prevention and treatment

GAO Fei¹, ZHEN Liwei¹, WEI Mengtian¹, ZHU Zefeng¹, LIU Chang¹, CAO Yixin¹, HU Jianzhen², DONG Yichen³, DU Xinzhe², GAO Yao²

1. College of Innovation and Entrepreneurship, School of Basic Medical Sciences, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

2. Department of Psychiatry, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

3. School of Pharmacy, Jining Medical University, Yantai 276827, China

Abstract: **Objective** Bioinformatics methods were used to explore the expression patterns of oxidative stress-related differential genes in patients with major depressive disorder (MDD) and screen related traditional Chinese medicines. **Methods** Firstly, datasets were acquired through the GEO database and differential genes were screened using the limma package in R software. Differential oxidative stress genes were selected from the Genecards database, and common genes were obtained using a Venn diagram. Secondly, the differentially expressed genes related to oxidative stress were analyzed using Gene Ontology (GO) and Kyoto

收稿日期: 2024-06-27

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82301725); 大学生创新创业训练计划项目(20230329); 中国博士后科学基金第73批面上资助(2023M732155); 山西省科技厅基础研究项目(202203021212028, 202203021212038); 山西省高等学校科技创新项目(2020L0204, 2022L132); 山西省卫生健康委中医药科研项目(2023ZYCY2034); 山西医科大学省级博士基金项目(SD2216); 山西医科大学校级博士启动基金项目(XD2102); 山西医科大学第一医院青年项目(YQ2203); 经方扶阳山西省重点实验室开放课题(CPSY202301)

***共同第一作者:** 高 菲, (2003—), 女, 研究方向为中药生物信息和数据挖掘。E-mail: 3148482571@qq.com

甄莉炜, (2004—), 女, 研究方向为中药和数据挖生物信息掘。E-mail: 2376010351@qq.com

***通信作者:** 高 耀, (1990—), 男, 博士, 研究方向为中药生物信息和数据挖掘。E-mail: gaoyao@sxmu.edu.cn

Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway analysis. Then a protein-protein interaction (PPI) network was constructed to identify Key genes for oxidative stress. Then the immune cell infiltration analysis was performed. Finally, Coremine Medical was used to predict targeted traditional Chinese medicines. **Results** After screening, a total of 202 differentially expressed genes were identified. KEGG enrichment analysis indicated that DEGs were mainly enriched in phagosome, Leukocyte transendothelial migration, Adipocytokine signaling pathway. Through the protein interaction (PPI) network and LASSO, the two key genes closely related to oxidative stress in MDD were identified as MOG and AIF1. The ROC curve showed that two Hub genes had high diagnostic value. The significant differential expression of these Hub genes was validated in the GSE39653 dataset. Immunological pathway enrichment showed that compared to the healthy group, the NK cells resting in the MDD group were significantly increased, and the Follicular helper T cells were significantly reduced. Coremine Medical predicted that *Ginseng Radix et Rhizoma*, *Camellia sinensis*, *Croci Stigma* and other Chinese medicines could be used as targeted preventive or therapeutic measures for MDD. **Conclusion** The differential oxidative stress genes of MDD were obtained by bioinformatics analysis, which predicted that 14 preferred Chinese medicines for MDD were honey, ginseng and tea roots.

Key words: major depressive disorder; oxidative stress; screening of traditional Chinese medicine; *Ginseng Radix et Rhizoma*; *Camellia sinensis*; *roci Stigma*

抑郁症是一种常见的精神障碍,临床表现为显著而持久的心境低落,思维迟缓^[1],严重者则会出现幻觉,甚至出现自杀行为。据世界卫生组织(WHO)估算,抑郁症已成为世界第4大疾病,全球共约3.5亿名抑郁症患者,我国每年约有11.2万人死于抑郁症自杀。抑郁症的发病因素复杂,至今尚无定论。近年来,越来越多的研究人员开始研究抑郁症与氧化应激之间的关系,有研究表明氧化应激相关通路在抑郁症的神经进展和退行性过程中起关键作用,并得出氧化应激通路的畸变与炎症过程是抑郁症的关键组成部分,表明抑郁症属于(神经)退行性疾病的范畴^[2]。还有研究发现慢性应激刺激通过信号通路调控炎症-氧化应激损伤来参与抑郁症的发病过程^[3]。目前,对于抑郁症与氧化应激之间关系的研究仍处于起步阶段,需要更多的研究来深入探讨二者之间的联系及潜在治疗机制。生物信息学结合计算机技术和数学方法,对大量的数据进行挖掘和分析,以此来识别新的生物标志物或药物靶点。

随着近年来对中药的研究,发现中药对于抑郁症的治疗效果明显,与化学药物相比,具有起效快、毒性和不良反应更小的优点^[4]。目前临床上常采用中药汤剂和中成药治疗抑郁症,并得到显著的临床疗效^[5],因此筛选出预防和治疗重度抑郁症(MDD)的中药对于临床至关重要。本研究旨在利用生物信息学分析MDD的氧化应激相关基因并筛选靶向防治中药,以期临床决策提供更多的参考。

1 材料与方法

1.1 数据收集

在基因表达综合(GEO)数据库([https://www.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/)

[ncbi.nlm.nih.gov/geo/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/))下载数据集GSE54562,该数据集提供了10例MDD患者和10例正常人的脑前扣带回皮层样本^[6]。该数据集基于GPL6947芯片分析平台,由Etienne Sibille等于2014年提交。

1.2 差异表达基因(DEGs)的筛选

使用R程序中的limma包,设置过滤条件为 $|\log_2FC| \geq 0.26$,校正 $P < 0.05$ 进行DEGs分析,并绘制热图和火山图,以显示重要DEGs的表达。

1.3 DEGs的功能富集分析

为识别DEGs的生物性能,使用R包对DEGs进行基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析($P < 0.05$)。

1.4 氧化应激相关基因的获取与筛选

利用GeneCards数据库^[7](<https://www.genecards.org/>)以相关性评分大于平均数为标准筛选氧化应激基因,筛选出的氧化应激基因与GSE54562数据集的DEGs取交集,得到MDD的氧化应激相关DEGs。

1.5 MDD中氧化应激差异基因的功能富集分析

为探究MDD中氧化应激相关DEGs在生物性能方面的表达,例如生物过程(BP)、细胞组成(CC)、分子功能(MF)及相关通路,选择以 $P < 0.05$ 为筛选标准运用clusterProfiler R软件包进行GO与KEGG富集分析,并进行可视化。

1.6 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建和关键基因的筛选

运用STRING网站(<https://www.string-db.org/>)对MDD中具有较强相关性的氧化应激差异基因分析连接,形成阈值为0.4的PPI网络。将MDD中氧化应激差异基因投入Cytoscape,运用Cytohubba插

件中的4种算法: Degree、MCC、DMNC、EPC, 将各种算法中排名前10的基因取交集, 得到关键基因。再进行最小绝对收缩和选择算子(LASSO), 即LASSO回归分析建模, 以R语言glmnet包为分析工具, 得出特征性的hub基因。

1.7 MDD中氧化应激相关关键基因验证

使用“pROC”R包绘制关键基因的受试者工作(ROC)曲线, 并将数据集GSE54567作为MDD与氧化应激关键基因的验证数据集。

1.8 免疫浸润分析

利用R包的CIBESORT函数方法分析22种免疫细胞在MDD组与对照组脑区前扣带回皮层的浸润程度, 设置置换检验的次数为100, 并通过“ggPlot”包可视化分析。

1.9 关键基因与免疫浸润的相关分析

使用Pearson进行关键基因与免疫细胞丰度之间的相关性分析, 并通过“ggPlot2”包可视化分析。

1.10 MDD中氧化应激相关关键基因防治中药的预测

利用COREMINE Medical在线数据库(<http://www.coremine.com/medical>), 预测MDD的氧化应激关键基因与疾病互作的靶向防治中药。以hub基因与MDD作为筛选条件输入数据库, 筛选 $P \leq 0.05$ 的相关中药进行疾病预防与治疗。

2 结果

2.1 DEGs的筛选

GSE54562基因差异表达分析结果显示, MDD组与正常对照组共有202个DEGs, 火山图和热图表明有113个基因显著上调, 有89个基因显著下调(图1)。

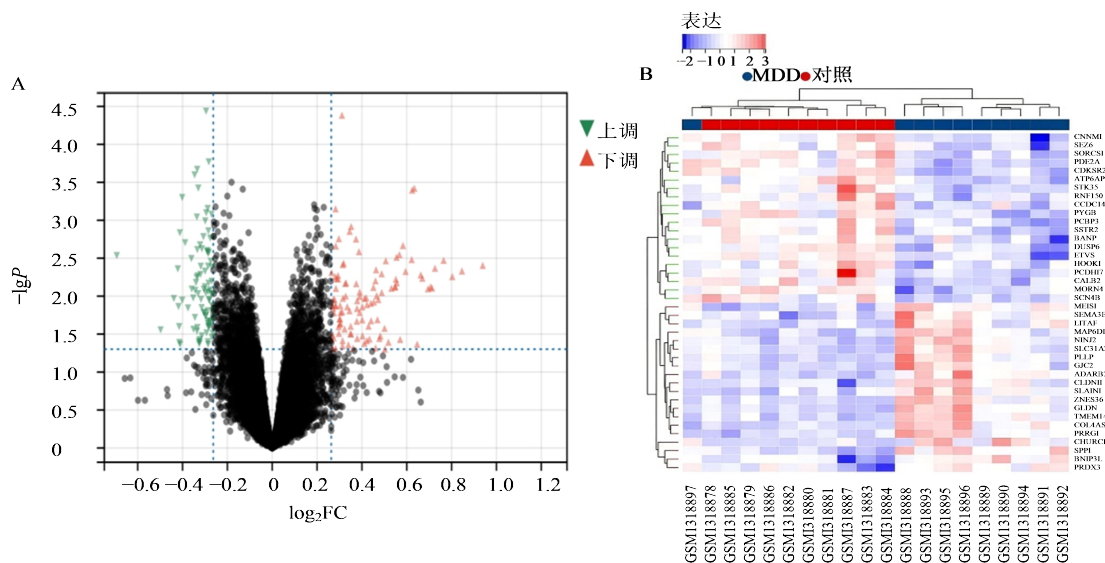


图1 MDD差异基因的火山图(A)和热图(B)

Fig. 1 Volcano plots (A) and heat (B) mapsignificantly differentially expressed genes in GSE54562

2.2 DEGs的功能富集分析

GO分析显示, 前扣带皮层脑区基因富集不同的信号通路上, 主要富集在神经系统发育(nervous system development)、少突胶质细胞分化(oligodendrocyte differentiation)、神经元鞘(ensheathment of neurons)、轴突鞘(axon ensheathment)、中枢神经系统髓鞘形成信号通路(central nervous system myelination)等。MDD主要定位于髓鞘(myelin sheath)、质膜部分(plasma membrane part)、膜的组成部分(integral component of membrane)、神经元投射(neuron projection)、全膜(whole membrane)等细胞成分。参与核糖核酸内切酶活性, 产生3'-磷酸单酯(endoribonuclease activity, producing 3'-phosphomonoesters)、双链RNA结合(double-stranded RNA binding, dsRNA)、环核苷酸结合(cyclic nucleotide binding)、核苷酸二磷酸酶活性(nucleotide diphosphatase activity)、整合素结合(integrin binding)等分子功能。GO富集柱状图展示了BP、CC、MF排名前10的GO术语(图2-A)。

KEGG分析结果显示, MDD差异基因主要富集于吞噬体(phagosome)、乙醚脂质代谢(ether lipid metabolism)、组氨酸代谢(histidine metabolism)、内吞作用(endocytosis)、细胞粘黏附分子(CAMs)等, 排名前10的通路如图2-B。

2.3 MDD中氧化应激DEGs的功能富集分析及功能模块分析

将GSE54562的202个DEGs与筛选得到的3962个氧化应激相关基因进行韦恩分析, 得到47个MDD的氧化应激差异基因(图3)。

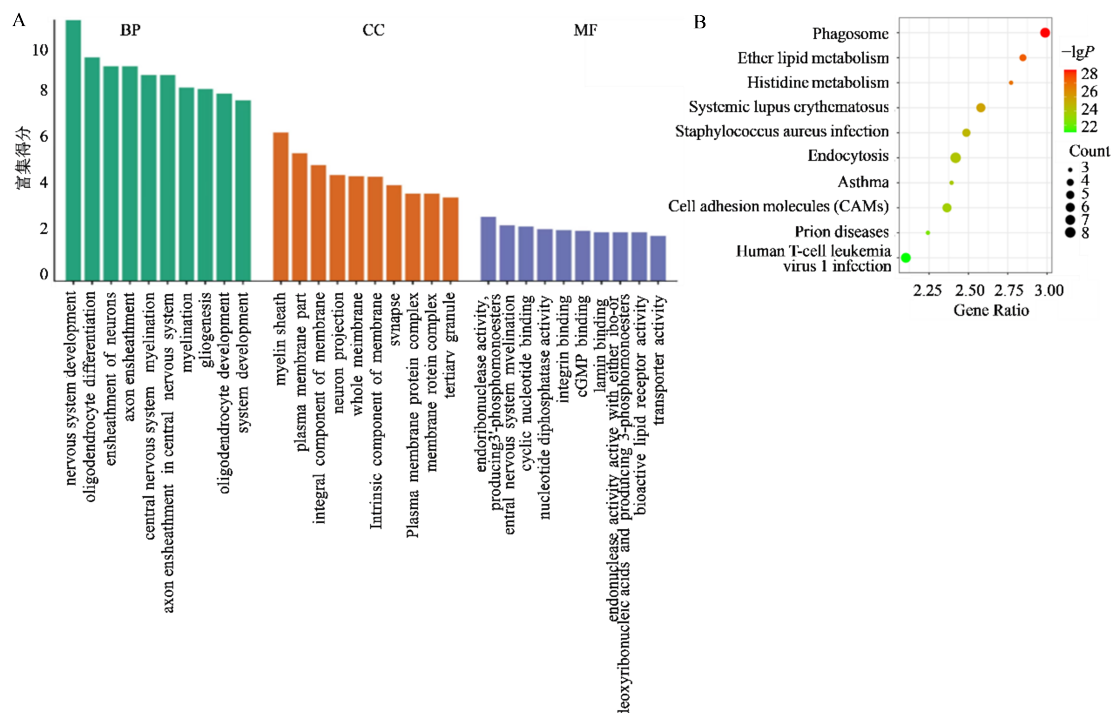


图2 MDD表达谱差异基因的GO(A)和KEGG(B)分析

Fig. 2 GO (A) and KEGG(B) analysis of different genes in MDD expression profiles

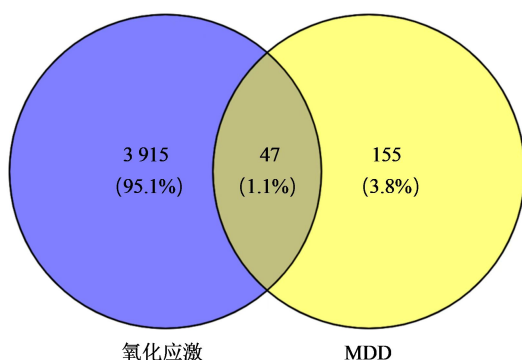


图3 氧化应激基因与MDD差异基因的韦恩图

Fig. 3 Venn diagram of oxidative stress genes and MDD differential genes

GO分析显示,MDD氧化应激差异基因主要富集在运动行为(locomotory behavior)、对有机环状化合物的反应(response to organic cyclic compound)、生物质量管理(regulation of biological quality)、活性氧生物合成过程的正调控(positive regulation of reactive oxygen species biosynthetic process)、活性氧代谢过程(reactive oxygen species metabolic process)等生物学过程,参与dsRNA、氧化还原酶活性作用于还原性辅酶(oxidoreductase activity, acting on NADPH)、环核苷酸结合(cyclic nucleotide binding)、整联蛋白结合(integrin binding)、细胞黏附分子结合(cell adhesion molecule binding, CAM)

等分子功能,主要定位在等离子膜部件(plasma membrace part)、胞外外泌体(extracellular exosome)、细胞外囊泡(EVs)、细胞外细胞器(ECO)、泡囊(vesicle)等细胞成分。GO分析柱状图如图4-A所示。

KEGG结果显示,MDD氧化应激差异基因主要富集在吞噬小体(phagosome)、醚脂代谢(Ether lipid metabolism)、组氨酸代谢(Histidine metabolism)等。见图4-B。

2.4 PPI网络构建

为探寻DEGs编码的蛋白质之间的相互作用,运用STRING数据库将47个氧化应激差异基因相互连接,形成PPI网络图(阈值设定为0.4)(图5)。该图共有46个节点、50条相互作用线。

2.5 关键基因筛选

运用Cytoscape的4种算法分别计算出评分最高的关键基因并取交集,得到8个关键基因(表1):髓鞘质蛋白(*PLP1*)、髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(*MOG*)、2',3'-环核苷酸3'磷酸二酯酶(*CNP*)、转录因子SOX10重组兔单克隆抗体(*SOX10*)、离子钙接头蛋白抗体(*AIF1*)、接触蛋白2(*CNTN2*)、整合素亚基β2(*ITGB2*)、G蛋白偶联受体37(*GPR37*)。

LASSO回归以lambda取最小值0.16时的模型为最佳诊断模型,以此筛选出hub基因(图6),得到

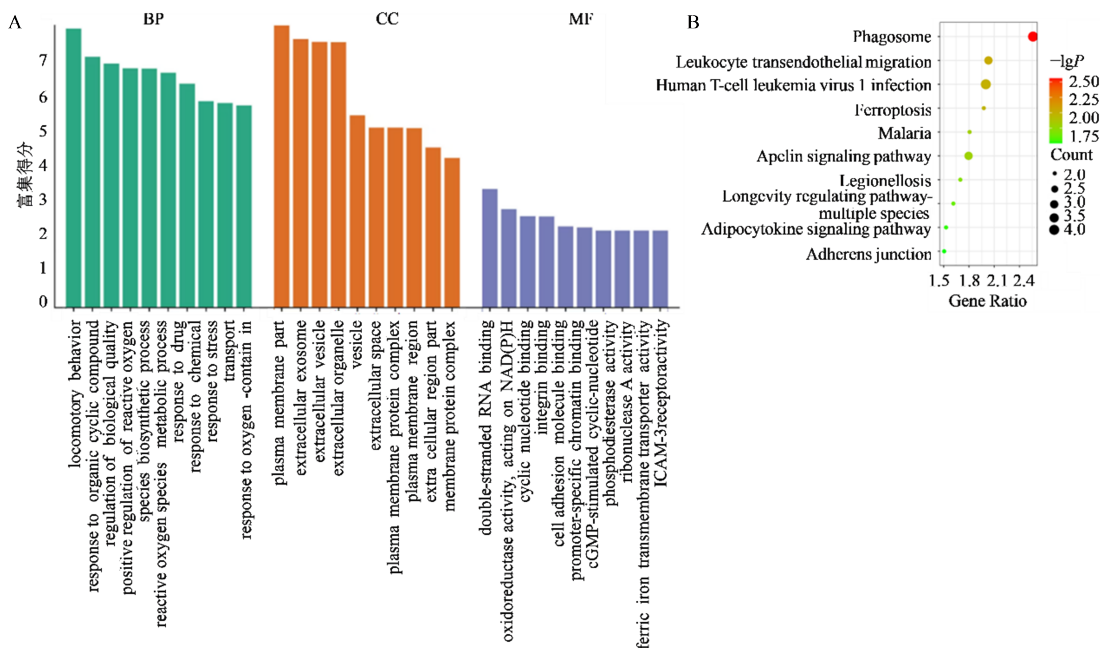


图4 MDD中氧化应激差异基因的GO(A)与KEGG(B)富集分析

Fig. 4 GO (A) and KEGG (B) enrichment analysis of oxidative stress differential genes in MDD

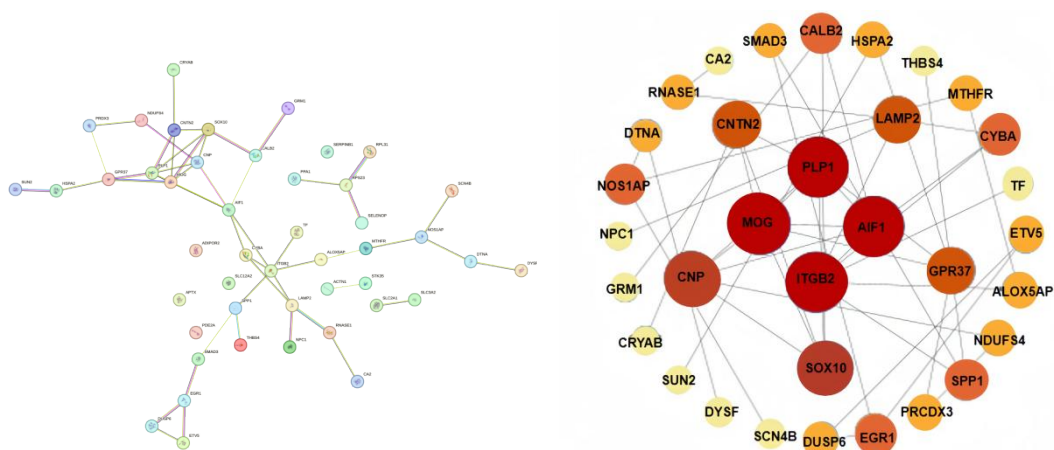


图5 PPI网络A及高分枢纽基因图

Fig. 5 PPI network and high scoring gene hub map

最终的2个hub基因髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)和离子钙接头蛋白抗体(AIF1)。

2.6 MDD与氧化应激相关关键基因验证

使用R包和2个关键基因的表达绘制了ROC曲线,以评估诊断准确性,2个关键基因具有很高的诊断价值,基因MOG与AIF1对应的AUC值分别为0.850与0.760,其对应的敏感性与特异性见图7、表2。

现有研究表明,炎症诱发的脑白质损伤与抑郁症有关。结果显示,与对照组相比,抑郁组MOG水平显著升高。本研究成果与已有研究结果一致,均在基因表达水平显示上调^[8]。

此外,现有研究表明免疫相关蛋白,包括

AIF1、FOXO3显示出与精神疾病的显著相关性^[9]。

有研究表明经前综合征-实验性自身免疫性脑脊髓(EAE)诱导会引发抑郁和焦虑样行为,结果显示小鼠海马中的神经炎症标志物(AIF1、GFAP)增加^[10]。基于脂多糖诱导的小鼠抑郁模型相关研究表明,脂多糖组小鼠在慢性模型中表现出抑郁和焦虑样行为,并有分子验证显示EC中小胶质细胞(AIF1和CD86)标记物的上调^[11]。以上研究表明,hub基因MOG和AIF1与抑郁症及氧化应激相关的作用机制呈相关性。

2.7 免疫浸润分析结果

基于CIBESORT进行免疫浸润分析,箱式图为

表1 MDD氧化应激关键基因的筛选

Table 1 Screening of oxidative stress key genes in MDD

Degree	Gene	MCC	Gene	DMNC	Gene	EPC	Gene
12	ITGB2	20	MOG	0.947 32	SOX10	16.892	MOG
12	MOG	20	PLP1	0.947 32	CNP	16.949	AIF1
12	PLP1	13	SOX10	0.926 93	CNTN2	16.870	PLP1
12	AIF1	13	CNP	0.926 93	AIF1	16.712	SOX10
10	SOX10	9	AIF1	0.760 79	MOG	16.594	CNP
10	CNP	7	CNTN2	0.760 79	PLP1	16.075	ITGB2
8	GPR37	7	ITGB2	0.617 95	ITGB2	16.046	CNTN2
8	LAMP2	4	GPR37	0.617 95	CYBA	15.516	GPR37
8	CNTN2	4	LAMP2	0.615 57	GPR37	15.466	CYBA
6	RPS23	4	CYBA	0.615 57	ETV5	14.624	CALB2

核心基因已做加粗处理。

Core genes have been treated in bold.

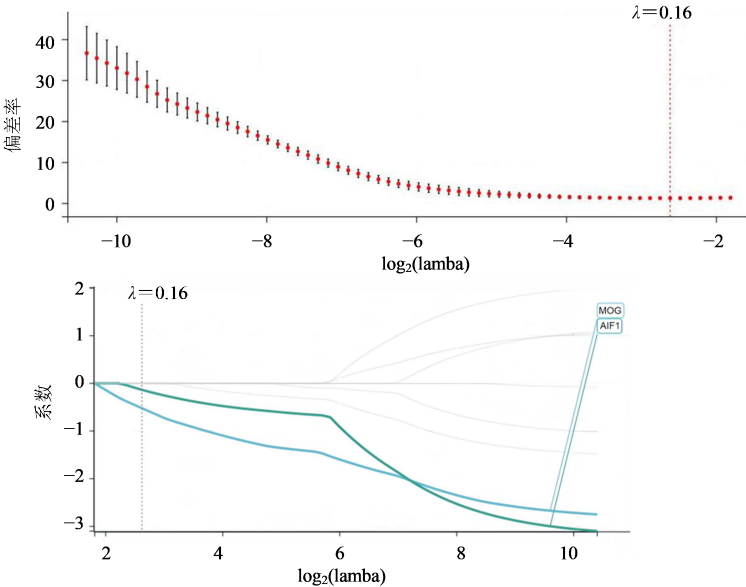


图6 在Lasso模型中筛选了hub基因

Fig. 6 Candidate genes were screened in the Lasso model

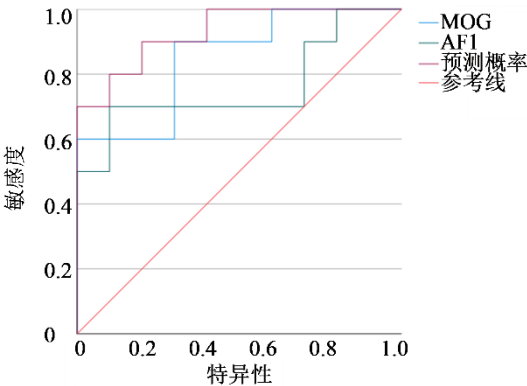


图7 ROC曲线评估2个氧化应激相关关键的诊断准确性

Fig. 7 Diagnostic accuracy of two key genes related to oxidative stress evaluated by ROC curves

表2 基因MOG与AIF1对应的敏感性与特异性

Table 2 Sensitivity and specificity of gene MOG and AIF1

因素	曲线下面积(95%CI)	临界值	灵敏 度/%	特异 度/%	约登 指数
MOG	0.850(0.680~1.000)	222.474 5	90	70	0.6
AIF1	0.760(0.533~0.987)	182.191 9	70	40	0.6
预测概率	0.930(0.822~1.000)	0.447 1	90	80	0.7

脑区中MDD组与正常组免疫浸润细胞的差异。与正常组相比,静息态的自然杀伤(NK)细胞明显增高,T滤泡辅助细胞(Tfh)明显减少(图8)。筛选标准为 $P < 0.05$ 。

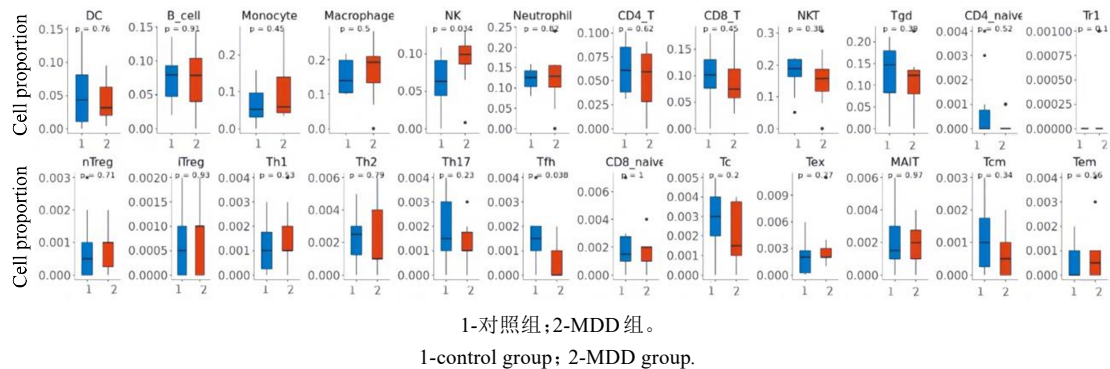


图8 基于CIBESORT算法对GSE54562进行的免疫浸润分析

Fig. 8 Immune infiltration analysis of GSE54562 based on CIBESORT algorithm

2.8 关键基因与免疫浸润的相关性分析结果

将筛选出的关键基因与有差异变化的免疫细胞进行相关性分析。*MOG*与静息态的NK细胞有中等强度正相关性($R=0.42$)，

*AIF1*与T滤泡辅助细胞有强正相关性($R=-0.73$)，*MOG*与T滤泡辅助细胞有中等强度负相关性($R=-0.47$)，*AIF1*与静息态的NK细胞没有相关性(图9)。

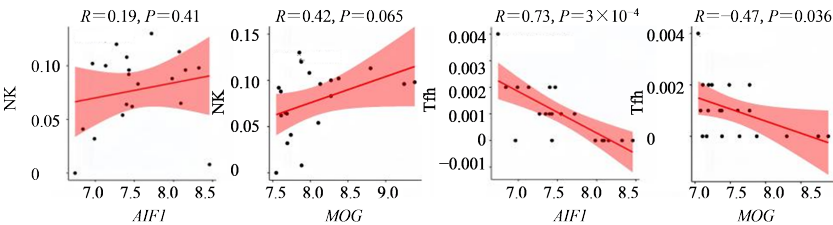


图9 2个关键基因与免疫浸润的相关系数散点图

Fig. 9 Scatter plot of correlation coefficients between two key genes and immune infiltration

2.9 MDD中药预测

筛选与MDD关键基因相关性的中药，并通过查阅《中国药典》2020年版，规范相关中药的名称(表3)。

本次研究与MDD相关中药有：蜂蜜、人参、人参花、人参芦、人参叶、茶树根、火麻仁、西红花、浮小麦、天麻、芫菁、蓖麻子、僵蚕、僵蛹。

3 讨论

研究表明，氧化应激会造成神经元及神经回路损伤，引起神经炎症，破坏大脑功能，导致抑郁症的发生。氧化应激和炎症反应之间存在着相互促进的关系，氧化应激可以激活炎症反应。炎症因子与抑郁症的发病机制密切相关，大脑中的炎症因子会调控与情绪调节有关的神经递质，使促炎因子上调，促使抑郁发生。临床研究证实，使用抗炎药物后，患者抑郁症状明显改善。

GO分析结果显示，MDD差异基因主要富集于神经系统发育、少突胶质细胞分化、中枢神经系统髓鞘形成信号通路等。MDD主要参与环核苷酸结合、整合素结合等分子功能。中间神经元发育异常和抑郁症密切相关，髓鞘和少突胶质细胞谱系细胞

表3 MDD靶向防治中药预测

Table 3 Prediction of traditional Chinese medicine for targeted prevention and treatment of MDD

基因	中药	P值
<i>MOG</i> 、 <i>AIF1</i>	蜂蜜	0.008 0
<i>MOG</i> 、 <i>AIF1</i>	人参	0.040 0
<i>MOG</i> 、 <i>AIF1</i>	人参花	0.042 0
<i>MOG</i> 、 <i>AIF1</i>	人参芦	0.042 0
<i>MOG</i> 、 <i>AIF1</i>	人参叶	0.042 0
<i>MOG</i> 、 <i>AIF1</i>	茶树根	0.047 0
<i>MOG</i>	火麻仁	0.000 3
<i>AIF1</i>	西红花	0.002 0
<i>AIF1</i>	浮小麦	0.012 0
<i>AIF1</i>	天麻	0.035 0
<i>AIF1</i>	芫菁	0.038 0
<i>AIF1</i>	蓖麻子	0.045 0
<i>AIF1</i>	僵蚕	0.046 0
<i>AIF1</i>	僵蛹	0.046 0

在抑郁症和应激相关疾病中有破坏作用^[12]，成熟少突胶质细胞在MDD患者中下调。环核苷酸通路参与神经递质和神经功能的基因的转录，在焦虑和抑

郁障碍的生理病理学中发挥作用^[13]。整合素 $\beta 3$ 亚基基因通过与 5-羟色胺(5-HT)转运蛋白基因的遗传相互作用作为 5-HT 能系统的调节剂,5-HT 系统的功能障碍与抑郁有关^[14]。

KEGG 分析结果显示,MDD 差异基因主要富集于乙醚脂质代谢、组氨酸代谢、吞噬体、细胞因子以及细胞粘附分子等通路。MDD 差异基因富集于乙醚脂质代谢,影响神经递质稳态和释放,其组成的变化通常与神经和精神疾病有关。MDD 差异基因富集于组氨酸代谢,中度抑郁症状的老年女性表现出参与炎症和神经传递的必需氨基酸缺乏,其中特征之一为较低的 L-组氨酸水平^[15]。成纤维细胞在发挥作用过程中,吞噬体可将病原微生物杀灭、消化,促进炎症消退^[16]。MDD 也与一些分子有关。晚年抑郁症与血管疾病以及前额叶皮层循环细胞因子和细胞黏附分子的增加有关^[17]。

通过筛选得到 8 个 MDD 氧化应激关键基因。MDD 中腹侧前额叶皮层白质中有 3 种髓鞘蛋白(即 PLP1、CNPase、MOG),PLP1 是髓鞘的主要成分,在 PLP1 过表达模型中,大脑中小胶质细胞激活和促炎细胞因子上调^[18],PLP1 过表达与氧化应激稳态缺陷相关,可能加剧 MDD 的发展^[19]。CNP 与低髓鞘性脑白质营养不良有关。MDD 中 CNPase mRNA 表达的增加可能与较小的少突胶质细胞胞体大小和髓鞘相关 mRNA 表达的改变有关,因为该转录物在转基因小鼠中的过表达会改变少突胶质细胞发育并诱导异常的髓鞘形成。sOX10 基因参与调节胚胎发育和决定细胞命运,对神经嵴和周围神经系统的发育很重要,可能是防治 MDD 的重要潜在靶点。CNTN2 基因编码接触蛋白家族的成员,该家族是细胞黏附分子免疫球蛋白超家族的一部分。CNTN2 与大脑抑郁评分相关($R=-0.013$, $P=6.43 \times 10^{-4}$)^[20]。CNTN2 表达水平显著提高,可能导致神经系统代谢损伤,从而加重 MDD 的发展。ITGB2 是整合素家族的一员,主要在免疫细胞中表达,表达上调的 ITGB2 可能与 MDD 有关。GPR37 是 G 蛋白偶联受体家族的成员,MDD 患者双相情感障碍的前扣带回中 GPR37 显著升高^[21]。

AIF1 同种异体移植炎症因子 1,该基因编码一种结合肌动蛋白和钙的蛋白质,可增强膜褶皱和 RAC 活化,在 RAC 信号传导和吞噬作用中发挥作用,增强 LCP1 的肌动蛋白束活性。在细胞因子和干扰素的诱导下,AIF1 可促进部分免疫细胞活化和生长,影响氧化应激,炎症和免疫等多种生理过

程^[22]。MOG 髓鞘少突胶质细胞糖蛋白,该基因的产物是在少突胶质细胞表面和髓鞘最外层表面表达的膜蛋白。它是参与免疫介导的脱髓鞘的主要靶抗原。这种蛋白质可能参与髓鞘的完成和维持以及细胞间通讯^[23]。MDD 中 MOG 的过表达可能与髓鞘的异常产生有关^[24],MDD 中腹侧前额叶皮层白质中 MOG 基因表达的变化表明少突胶质细胞成熟功能失调,伴随轴突完整性改变^[25]。降低 MOG 的表达水平对防治 MDD 有重要意义。

MDD 与免疫系统异常密切相关。本研究基于 CIBESORT 进行免疫浸润分析,发现与正常组相比,静息态的 NK 细胞明显增高,T 滤泡辅助细胞明显减少。研究证实,淋巴细胞亚群与 MDD 的免疫激活密切相关^[26-27]。NK 细胞和 T 滤泡辅助细胞在抗肿瘤免疫监视与抗病毒免疫反应中发挥作用。抑郁症患者多伴随外周免疫细胞功能下降,导致炎症细胞因子水平上升,引起神经细胞损伤,影响脑的结构和神经内分泌功能,导致抑郁发生^[28]。

中医对抑郁症的理解最初来源于古代的医学文献《黄帝内经》,中医认为抑郁症的发生与体内脏腑功能失调、气血阴阳失衡有关^[29]。因此,应选择滋补肝肾、补血养脾的中药。Coremine Medical 预测结果为茶树根、蜂蜜、西红花、浮小麦、人参、人参花、人参芦、人参叶、火麻仁、天麻、芫菁、蓖麻子、僵蚕、僵蛹等中药。其中清热解毒类药物有茶树根、人参叶、蜂蜜、浮小麦、天麻、芫菁、蓖麻子、僵蛹。该类药物具有清凉滋补、消炎和促进排毒的能力,并具有高抗氧化性,有助于防止氧化应激,支持整体健康、平衡身体的阴阳的作用。息风止痉、化痰散结类药物有僵蚕、僵蛹。补气益血类药物有火麻仁、人参、西红花、人参花、人参芦。这些中药具有平衡气血、强身健体的作用。其中人参、西红花补脾益肺、生津养血、安神益智。霍亚莉^[30]研究发现人参可通过调节单胺类神经递质和 HPA 轴功能,改善抑郁症状。人参叶与人参成分相似,具有强身健体、营养心脏的作用。蜂蜜味甘气平可补中益气、补诸虚而安五脏,用于脾胃气虚、心烦痞闷等,具有疏肝解郁、定惊凝神、活血化痰的作用。西红花为活血化瘀类中药,具有理气解郁安神等作用^[31]。药理学实验研究结果表明,西红花具有减轻精神分裂症样行为、抗抑郁等作用,西红花苷提高了海马中的神经肽前体蛋白质水平,可能通过影响 CREB、BDNF 和神经肽前体蛋白转录水平和活性磷酸化 CREB 而起到抗抑郁作用^[32]。浮小麦是小麦干燥轻

浮的瘪果,性凉,味甘,可以归心、肝经,有养心缓急、除烦安神之效^[33]。

浮小麦含有的碳水化合物可促使酪氨酸和色氨酸进入大脑,产生许多神经递质,具有抗抑郁作用^[34]。在动物实验研究中,天麻乙醇提取物可调节血清素能系统和多巴胺能系统,发挥抗抑郁作用。在模拟小鼠实验中,火麻仁油可降低炎症因子*iNos* mRNA水平发挥抗抑郁作用。僵蚕有化痰通络、活血化瘀的功效。研究所得中药大多具有滋阴去热,促进排毒,安神益智及显著的抗炎、抗氧化成效,可为抑郁症与氧化应激相关疾病的靶向预防与治疗提供思路。综上,通过基于生物信息学的信息挖掘技术,对MDD前扣带皮层样本的氧化应激基因进行差异分析,筛选出hub基因并与中药映射,人参、天麻、蜂蜜可能成为治疗MDD的潜在新药物,*AIF1*和*MOG*在预测结局上诊断效果好,但本研究仍存在一些不足,如基因表达谱芯片的样本量有限、分析存在偏倚和误差等,未来仍需进一步的基础和临床实验来验证治疗靶点以及所预测的中药活性成分对MDD的治疗效果。

通过生物信息学分析得到MDD的氧化应激差异基因主要富集于活性氧种类代谢过程、活性氧物种生物合成过程的正向调节、氧化还原酶活性作用于NADPH、活性铁跨膜转运体活性、ICAM-3受体活性通路。*MOG*、*AIF1*为引起MDD的氧化应激关键基因。预测了14种治疗MDD的首选中药,如蜂蜜、人参、茶树根等,这为MDD的中医药防治提供重要意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 吴振宁,王琦,秦雪梅,等. 肠道菌群及其代谢产物在中药治疗抑郁症中的研究进展[J]. 中草药, 2023, 54(14): 4713-4722.
- [2] Wu Z N, Wang Q, Qin X M, et al. The role of exosomal miRNAs in depression and progress in research on it as biomarker [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(14): 4713-4722.
- [3] Gałecki P, Szemraj J, Bieńkiewicz M, et al. Lipid peroxidation and antioxidant protection in patients during acute depressive episodes and in remission after fluoxetine treatment [J]. Pharmacol Rep, 2009, 61(3): 436-447.
- [4] Maes M, Gałecki P, Chang Y S, et al. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness [J]. Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry, 2011, 35(3): 676-692.
- [5] Zhang Y L, Long Y, Yu S, et al. Natural volatile oils derived from herbal medicines: A promising therapy way for treating depressive disorder [J]. Pharmacol Res, 2021, 164: 105376.
- [6] Zhuang W, Liu S L, Xi S Y, et al. Traditional Chinese medicine decoctions and Chinese patent medicines for the treatment of depression: Efficacies and mechanisms [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 307: 116272.
- [7] Chang L C, Jamain S, Lin C W, et al. A conserved *BDNF* glutamate- and *GABA*-enriched gene module related to human depression identified by coexpression meta-analysis and DNA variant genome-wide association studies [J]. PLoS One, 2014, 9(3): e90980.
- [8] Stelzer G, Rosen N, Plaschkes I, et al. The GeneCards suite: From gene data mining to disease genome sequence analyses [J]. Curr Protoc Bioinformatics, 2016, 54: 1.30.1-1.30.1.30.33.
- [9] Lu Y, Zhou S, Fan C X, et al. Higher inflammation and cerebral white matter injury associated with cognitive deficit in asthmatic patients with depression [J]. J Asthma, 2022, 59(2): 288-296.
- [10] Dang X L, Song M, Lv L X, et al. Proteome-wide Mendelian randomization reveals the causal effects of immune-related plasma proteins on psychiatric disorders [J]. Hum Genet, 2023, 142(6): 809-818.
- [11] Peres D S, Theisen M C, Fialho M F P, et al. TRPA1 involvement in depression- and anxiety-like behaviors in a progressive multiple sclerosis model in mice [J]. Brain Res Bull, 2021, 175: 1-15.
- [12] Tian Y, Chen X Y, Wang Y, et al. Neuroinflammatory transcriptional signatures in the entorhinal cortex based on lipopolysaccharide-induced depression model in mice [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2022, 590: 109-116.
- [13] Boda E. Myelin and oligodendrocyte lineage cell dysfunctions: New players in the etiology and treatment of depression and stress-related disorders[J]. Eur J Neurosci. 2021, 53(1):281-297.
- [14] Gutiérrez-Rodelo C, Martínez-Tolibia S E, Morales-Figueroa G E, et al. Modulating cyclic nucleotides pathways by bioactive compounds in combatting anxiety and depression disorders [J]. Mol Biol Rep, 2023, 50(9): 7797-7814.
- [15] Whyte A, Jessen T, Varney S, et al. Serotonin transporter and integrin beta 3 genes interact to modulate serotonin uptake in mouse brain [J]. Neurochem Int, 2014, 73: 122-126.

- [15] Solís-Ortiz S, Arriaga-Avila V, Trejo-Bahena A, et al. Deficiency in the essential amino acids l-Isoleucine, l-Leucine and l-Histidine and clinical measures as predictors of moderate depression in elderly women: A discriminant analysis study [J]. *Nutrients*, 2021, 13(11): 3875.
- [16] Schroeder F. Altered phospholipid composition affects endocytosis in cultured LM fibroblasts [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1981, 649(2): 162-174.
- [17] Thomas AJ, Morris C, Davis S, Jackson E, Harrison R, O'Brien JT. Soluble cell adhesion molecules in late-life depression [J]. *Int Psychogeriatr*, 2007, 19(5): 914-920.
- [18] Tatar C L, Appikatl S, Bessert D A, et al. Increased Plp1 gene expression leads to massive microglial cell activation and inflammation throughout the brain [J]. *ASN Neuro*, 2010, 2(4): e00043.
- [19] Ruiz M, Bégou M, Launay N, et al. Oxidative stress and mitochondrial dynamics malfunction are linked in Pelizaeus-Merzbacher disease [J]. *Brain Pathol*, 2018, 28(5): 611-630.
- [20] Cheng B L, Yang X N, Cheng S Q, et al. A large-scale polygenic risk score analysis identified candidate proteins associated with anxiety, depression and neuroticism [J]. *Mol Brain*, 2022, 15(1): 66.
- [21] Tomita H, Ziegler M E, Kim H B, et al. G protein-linked signaling pathways in bipolar and major depressive disorders [J]. *Front Genet*, 2013, 4: 297.
- [22] Fries G R, Saldana V A, Finnstein J, et al. Molecular pathways of major depressive disorder converge on the synapse [J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(1): 284-297.
- [23] Eliseeva D D, Zakharova M N. Myelin oligodendrocyte glycoprotein as an autoantigen in inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system [J]. *Biochemistry*, 2023, 88(4): 551-563.
- [24] Roth M P, Malfroy L, Offer C, et al. The human myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) gene: Complete nucleotide sequence and structural characterization [J]. *Genomics*, 1995, 28(2): 241-250.
- [25] Rajkowska G, Mahajan G, Maciag D, et al. Oligodendrocyte morphometry and expression of myelin - Related mRNA in ventral prefrontal white matter in major depressive disorder [J]. *J Psychiatr Res*, 2015, 65: 53-62.
- [26] Sordo-Bahamonde C, Lorenzo-Herrero S, Payer Á R, et al. Mechanisms of apoptosis resistance to NK cell-mediated cytotoxicity in cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(10): 3726.
- [27] Cernackova A, Durackova Z, Trebaticka J, et al. Neuroinflammation and depressive disorder: The role of the hypothalamus [J]. *J Clin Neurosci*, 2020, 75: 5-10.
- [28] 于晓雯. 基于中医郁病理论探析多维辨证思路的抑郁症证治及用药规律 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2019.
- Yu X W. Based on the theory of depression in traditional Chinese medicine, this paper analyzes the syndrome differentiation and treatment of depression and the law of medication [D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2019.
- [29] 程洪燕, 武成. 81例抑郁症患者中医证候特征的临床调查 [J]. *天津中医药大学学报*, 2010, 29(3): 129-131.
- Cheng H Y, Wu C. Clinical investigation of 81 cases with depressive disorder on traditional Chinese medical syndrome [J]. *J Tianjin Univ Tradit Chin Med*, 2010, 29(3): 129-131.
- [30] 霍亚莉. 半夏厚朴汤治疗消化系统疾病验案举隅 [J]. *内蒙古中医药*, 2018, 37(6): 33.
- Huo Y L. Examples of Banxia Houpu Decoction in treating digestive system diseases [J]. *Nei Mongol J Tradit Chin Med*, 2018, 37(6): 33.
- [31] 王少贤, 陈紫薇, 冯佩诗, 等. 西红花抗抑郁和保肝作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2024, 55(21): 7530-7538.
- Wang S X, Chen Z W, Feng P S, et al. Research progress on anti-depression and hepatoprotective effects of *Croci Stigma* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2024, 55(21): 7530-7538.
- [32] 龚梦姣, 司毅, 亓新庆, 等. 中医"药对"治疗抑郁症的研究进展 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2024, 30(10): 1795-1802.
- Gong M J, Si Y, Qi X Q, et al. Research progress of "drug pair" in the treatment of depression [J]. *Chin J Basic Med Tradit Chin Med*, 2024, 30(10): 1795-1802.
- [33] Huang H L, Lim S L, Lu K H, et al. Antidepressant-like effects of Gan-Mai-Dazao-Tang via monoamine regulatory pathways on forced swimming test in rats [J]. *J Tradit Complement Med*, 2018, 8(1): 53-59.
- [34] Chen P J, Hsieh C L, Su K P, et al. The antidepressant effect of *Gastrodia elata* Bl. on the forced-swimming test in rats [J]. 2008, 36(1): 95-106.

[责任编辑 齐静雯]