

“诸气膈郁，皆属于肺”视域下探讨肺腺癌相关性抑郁因果关系及干预中药预测

黄洁雅¹，郜文辉¹，杨仁义¹，谭小宁²，曾普华^{1,2,3*}，谢梦洲^{4,5,6*}

1. 湖南中医药大学，湖南 长沙 410208

2. 湖南省中西医结合医院，湖南 长沙 410007

3. 湖南省中医药研究院肿瘤研究所，湖南 长沙 410007

4. 湖南中医药大学 湖南省药食同源功能性食品工程技术研究中心，湖南 长沙 410208

5. 湖南中医药大学 中医心肺病证辨证与药膳食疗重点实验室，湖南 长沙 410208

6. 湖南中医药大学 中医诊断学湖南省重点实验室，湖南 长沙 410208

摘要：目的 基于“诸气膈郁，皆属于肺”理论，通过孟德尔随机化（Mendelian randomization, MR）分析探讨肺腺癌（lung adenocarcinoma, LUAD）与重度抑郁症（major depressive disorder, MDD）的遗传因果关系，并预测干预 LUAD 相关性抑郁（lung adenocarcinoma-related depression, LAD）的潜在中药。方法 从 IEU OpenGWAS 数据库获取 LUAD 与 MDD 的全基因组关联研究（genome-wide association studies, GWAS）数据集，主要通过 R 软件的 TwoSampleMR 包进行 MR 分析和结果的稳健性评估。通过 Ensembl 数据库预测工具变量的邻近基因（instrumental variable nearby genes, IVNGs），基于 IVNGs 进行功能富集分析并分别通过 CTD 数据库和 ITCM 数据库预测相关的化学成分和潜在的干预中药。应用古今医案云平台（V2.3.9）对中药进行统计分析，以探讨其治疗疾病的理法方药。结果 MR 分析的逆方差加权（inverse variance weighted, IVW）方法结果（ $\beta=0.002\ 05$, $P=0.018\ 99$ ）提示 LUAD 与 MDD 发生存在弱正向因果效应，稳健性分析未发现显著的异质性和水平多效性，结果可靠。富集分析结果显示主要与胆碱能信号通路有关。聚类分析结果显示频次在前 30 的中药可大致分为 5 大类。所有潜在干预中药的四气以温为主，平、寒次之；五味以甘为主，苦、辛次之；归经以肝为主，肺、脾、胃、肾和心次之；功效主要以清热解毒为主，凉血止血、解毒、止血及清热利湿次之。对频次前 15 的中药进行经典名方识别，结果显示主要是通过麻黄、栀子、薏苡仁、蒲公英和肉苁蓉 5 味中药识别，相似的经典名方有麻黄类方、槐花散、黄连解毒汤、苇茎汤、五味消毒饮、济川煎、化肝煎和桑杏汤等。结论 基于“诸气膈郁，皆属于肺”理论，发现 LUAD 与 MDD 存在弱正向遗传因果效应，LUAD 可能通过影响神经信号传递及神经调控机制，尤其是胆碱能信号通路促进 MDD 的发生。结合中医“态靶”医学理论和中药预测结果探讨了中医治疗 LAD 的理法方药，旨在为 LAD 患者的中医药治疗提供参考，以改善 LUAD 患者的整体治疗效果及心理健康。

关键词：肺腺癌相关性抑郁；孟德尔随机化；中药预测；态靶；麻黄类方；槐花散；黄连解毒汤；苇茎汤；五味消毒饮；济川煎；化肝煎；桑杏汤；麻黄；栀子；薏苡仁；蒲公英；肉苁蓉

中图分类号：Q811.4；R285 文献标志码：A 文章编号：0253-2670(2025)08-2885-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.08.023

Exploration of causal relationship between lung adenocarcinoma-related depression from perspective of “all *qi* stagnation and depression related to lung” and prediction of intervention traditional Chinese medicine

HUANG Jieya¹, GAO Wenhui¹, YANG Renyi¹, TAN Xiaoning², ZENG Puhua^{1,2,3}, XIE Mengzhou^{4,5,6}

收稿日期：2024-12-11

基金项目：国家自然科学基金项目（82074425）；湖南省自然科学基金项目（2023JJ30448）；长沙市自然科学基金项目（kq2202264）；湖南省重点研发计划（2021SK2006, 2022SK2018, 2022SK2124, 2023SK2057）；湖南省健康研究项目（20232605）；湖南省高层次人才重大科研专项（R2023081）；湖南省卫健委中医药神农领军人才项目[湘中医药(2021)10 号]；湖南省科技拔尖领军人才项目（2022RC3081）；湖南省中医药管理局“十四五”中医药科技创新平台建设项目[湘中医药函（2022）93 号]；湖南省科技创新人才项目；国家重大疑难疾病（癌症治疗后慢性疼痛）中西医临床协作项目；中医药特色安宁疗护服务模式 and 中医药安宁疗护技术研究（ZXZYJHMZYYS2024-034）

作者简介：黄洁雅，博士研究生，研究方向为四诊客观化与计量诊断研究。E-mail: 1095636560@qq.com

***通信作者：**曾普华，男，医学博士后，主任医师，博士生导师，主要研究方向为中西医结合防治恶性肿瘤研究。

Tel: 13755009815 E-mail: zph120@126.com

谢梦洲，博士，教授，博士生导师，主要研究方向为中医四诊客观化与计量诊断、常见内科疾病的辨证施膳研究。

Tel: 13723878433 E-mail: 1173511369@qq.com

1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China
2. Hunan Provincial Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Changsha 410007, China
3. Cancer Research Institute of Hunan Academy of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410007, China
4. Hunan Engineering Technology Research Center of Medicinal and Functional Food, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China
5. Key Laboratory of TCM Heart and Lung Syndrome Differentiation & Medicated Diet and Dietotherapy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China
6. Provincial Key Laboratory of TCM Diagnostics, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

Abstract: Objective To explore the genetic causal relationship between lung adenocarcinoma (LUAD) and major depressive disorder (MDD) through Mendelian randomization (MR) analysis, based on the theory of “all *qi* stagnation and depression related to lung”, and predict potential traditional Chinese medicines for the intervention of lung adenocarcinoma-related depression (LAD). **Methods** Genome-wide association studies (GWAS) datasets for LUAD and MDD were obtained from the IEU OpenGWAS database. MR analysis and robustness assessment were primarily conducted using the TwoSampleMR package in R software. Instrumental variable nearby genes (IVNGs) were predicted using the Ensembl database. Functional enrichment analysis was performed based on IVNGs, and the CTD and ITCM databases were used to predict relevant chemical components and potential traditional Chinese medicine (TCM) interventions. The Classical and Modern Medical Cases Cloud Platform (V2.3.9) was used for statistical analysis of TCM, focusing on the therapeutic principles and prescriptions. **Results** MR analysis using inverse variance weighted (IVW) method ($\beta = 0.002\ 05$, $P = 0.018\ 99$) suggested a weak positive causal effect between LUAD and MDD. Robustness analysis showed no significant heterogeneity or horizontal pleiotropy, confirming the reliability of the results. Enrichment analysis revealed a significant association with the cholinergic synaptic signaling pathway. Clustering analysis categorized the top 30 most frequent TCM into five main groups. The four *qi* (temperature properties) of all potential TCM interventions were predominantly warm, followed by neutral and cold; The five flavors were primarily sweet, with bitter and pungent flavors following. The meridians were mainly attributed to the liver, followed by the lung, spleen, stomach, kidney, and heart. The primary therapeutic effects focused on clearing heat and detoxifying, cooling blood and stopping bleeding, detoxifying, and clearing heat and dampness. Classical prescriptions corresponding to the top 15 frequent TCM included Mahuang (*Ephedrae Herba*), Zhizi (*Gardeniae Fructus*), Yiyiren (*Coicis Semen*), Pugongying (*Taraxaci Herba*), and Roucongrong (*Cistanches Herba*), with similar classical prescriptions being Mahuang-based formulas, Huaihua Powder (槐花散), Huanglian Jiedu Decoction (黄连解毒汤), Weijing Decoction (苇茎汤), Wuwei Xiaodu Drink (五味消毒饮), Jichuan Decoction (济川煎), Huagan Decoction (化肝煎), and Sangxing Decoction (桑杏汤). **Conclusion** Based on the theory “all *qi* stagnation and depression related to lung”, a weak positive genetic causal effect between LUAD and MDD was found. LUAD may promote the development of MDD by influencing neural signaling transmission and regulatory mechanisms, particularly through the cholinergic pathway. Additionally, combining the “Target-Status” medical theory and the predicted TCM results, this study explored potential TCM treatments for LAD, aiming to provide references for the TCM treatment of LAD patients to improve the overall therapeutic outcomes and mental health of LUAD patients.

Key words: lung adenocarcinoma-related depression; Mendelian randomization; prediction of traditional Chinese medicine; target-status; Mahuang-based formulas; Huaihua Powder; Huanglian Jiedu Decoction; Weijing Decoction; Wuwei Xiaodu Drink; Jichuan Decoction; Huagan Decoction; Sangxing Decoction; *Ephedrae Herba*; *Gardeniae Fructus*; *Coicis Semen*; *Taraxaci Herba*; *Cistanches Herba*

肺腺癌 (lung adenocarcinoma, LUAD) 是全球肺癌中最常见的亚型, 尽管仍然存在相当大的地区差异, 但 LUAD 的发病率在东亚的男性和女性中均为最高^[1]。恶性肿瘤伴随的心理负担, 特别是患者重度抑郁症 (major depressive disorder, MDD) 的发生, 给个体健康带来了巨大的挑战, 这不仅影响其生活质量, 也对疾病的治疗效果产生负面影响^[2]。因此, 及时识别和治疗 MDD, 对于改善恶性肿瘤患者的整体预后具有重要意义。

中医有“诸气臃郁, 皆属于肺”的理论, 故推测 LUAD 患者罹患 MDD 之气郁与肺脏宣发肃降功能异常有一定关联。已有研究证实恶性肿瘤与 MDD 之间存在双向关系, 如 MDD 与肺癌发生风险增加有遗传相关性^[3]、肺癌患者的 MDD 发生率高于非癌症人群^[4], 但肺癌的亚型之一——LUAD 是否与 MDD 的发生具有遗传基础仍然未被充分阐明。本研究首次采用双样本孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 分析探讨 LUAD 与

MDD 发生的遗传因果关系；通过识别工具变量的邻近基因（instrumental variable nearby genes, IVNGs）和富集分析阐明 LUAD 与 MDD 之间关联的潜在致病机制；并基于 IVNGs 和公共数据库预测潜在干预 LUAD 相关性抑郁（lung adenocarcinoma-related depression, LAD）的化合物和中药，结合“态靶”医学^[5]探讨中医治疗 LAD 的理法方药，旨在中医基础理论和辨证论治的指导下实现中医精准靶向治疗，为干预 LAD 的中医药治疗提供有较大发展前景的思路和方法，促进中医药的传承、创新与现代化发展。

1 资料与方法

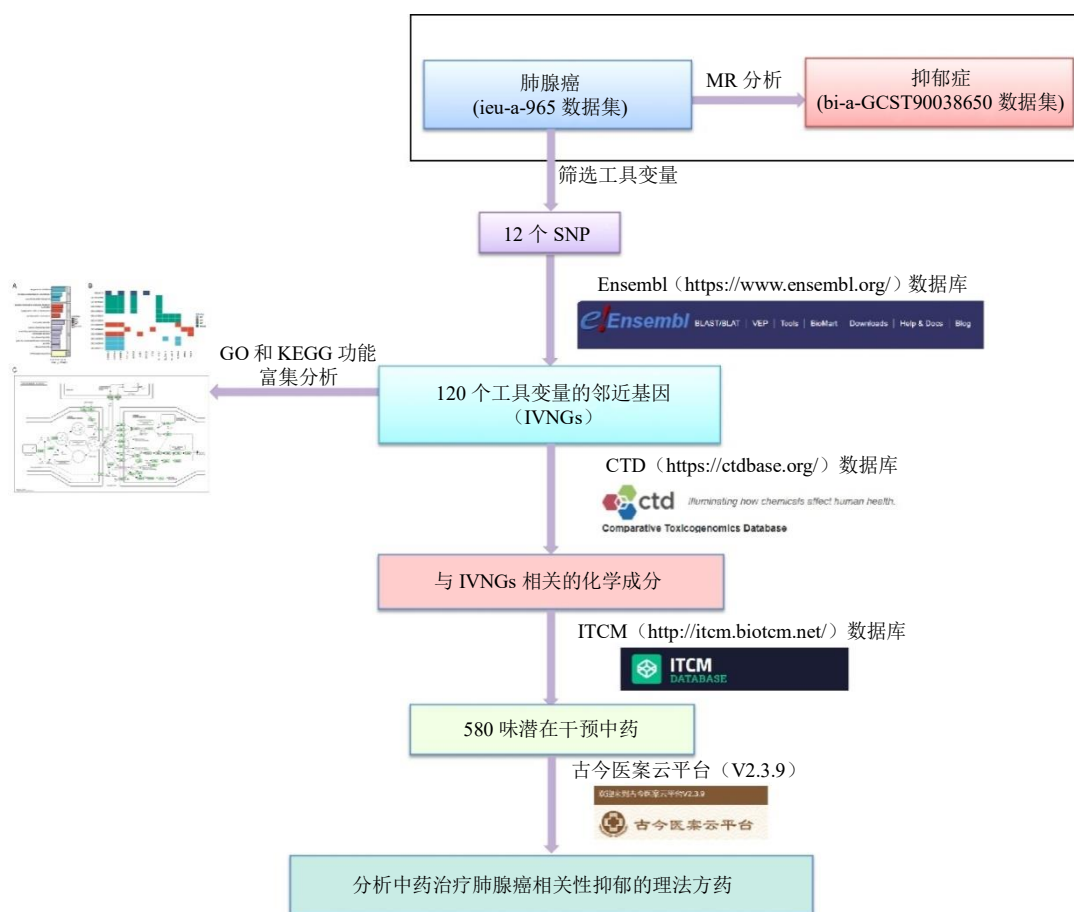
1.1 研究设计

首先采用两样本 MR 分析来评估 LUAD 与 MDD 之间的遗传因果效应。随后获取 IVNGs，通过基因本体论（gene ontology, GO）和京都基因与基因组百科全书（Kyoto encyclopedia of genes and

genomes, KEGG）富集分析揭示 LAD 发生的潜在发病机制，并通过 IVNGs 预测与之相关的化合物及中药。最后，应用古今医案云平台（V2.3.9）（<https://www.yiankb.com/>）对潜在中药进行统计分析、聚类分析以及相似经典名方识别，分析中药治疗 LAD 的理法方药，为中医药干预治疗提供新的思路和方法。研究流程如图 1 所示。

1.2 MR 分析

1.2.1 全基因组关联研究（genome-wide association studies, GWAS）数据集的获取 通过 TwoSampleMR 包从 IEU OpenGWAS 数据库（<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>）获取 LUAD 的 GWAS 数据集（ieu-a-965）和 MDD 数据集（ebi-a-GCST90038650），并从中提取与 LUAD 相关的工具变量以及这些工具变量在 ebi-a-GCST90038650 数据集中的效应信息，用于 MR 分析中的因果推断。ieu-a-965 数据集包括 3 442 例 LUAD 患者和 14 894 例健康对照，共



SNP-单核苷酸多态性。

SNP-single nucleotide polymorphism.

图 1 研究流程

Fig. 1 Research process

18 336 例; ebi-a-GCST90038650 数据集来源于 Dönertaş 等^[6]于 2021 年发表在 *Nature Aging* 的欧洲人群 GWAS 汇总数据。

1.2.2 工具变量筛选 MR 研究需要满足 3 个核心假设: ①工具变量必须与暴露因素显著相关; ②工具变量不能与任何混杂因素相关联; ③工具变量只能通过暴露因素影响结局。

本研究使用 GWAS Catalog(<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>) 数据库检索单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 信息, 排除与潜在混杂因素 (精神分裂症、双相情感障碍、躁狂发作、创伤后应激障碍、精神疾病、MDD 药物、MDD 初发年龄、甲亢、失眠等) 相关的 SNP。并通过 TwoSampleMR 包进行以下步骤。

(1) 选择与工具变量密切相关的 SNP: 筛选阈值设定为 $P < 1.0 \times 10^{-5}$ 。该 P 值阈值常见于 GWAS 研究中, 用于确保所选 SNP 与性状之间具有足够的统计显著性, 从而减少假阳性率, 确保工具变量的可靠性^[7]。

(2) 去除连锁不平衡: 参数设置为 $r^2 = 0.001$, $kb = 10\ 000$ 。这些阈值用于确保所选 SNP 在基因组中的独立性, 避免因连锁不平衡过强而导致工具变量之间的相关性过高, 从而提高工具变量的有效性^[8]。

(3) 使用 maf_threshold 参数剔除次要等位基因频率小于 0.01 的 SNP: 此参数设定有助于排除较为罕见的 SNP, 确保所选 SNP 具有较好的统计效能和生物学代表性, 符合常见变异的选择标准^[9]。

(4) 剔除回文 SNP: 避免由于回文现象引起的分析偏差, 进一步提高结果的准确性^[10]。

1.2.3 统计学分析 本研究主要采用逆方差加权 (inverse variance weighted, IVW) 法进行遗传因果效应评估, 同时采用 MR-Egger、简单模式、加权中位数和加权众数方法评估 IVW 结果的稳健性。使用比值比 (odds ratio, OR) 及 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 展示 LUAD 和 MDD 之间的潜在因果关系。异质性检验采用 MR Egger 和 IVW 方法来评估工具变量间的异质性, 如果异质性较强 ($Q_{pval} < 0.05$), 则用随机效应模型进行更稳健的效应估计。SNP 的水平多效性和 IVW 结果的稳定性分别采用 MR-Egger 截距检验和留一法评估。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义, 所有的统计学分析均采用 R4.4.2 软件完成。

1.3 基于 IVNGs 的功能富集分析

在 Ensembl (<https://www.ensembl.org/>) 数据库中通过 SNP 编号查询其所处的染色体序列与位点信息, 并使用 BioMart 工具通过上述信息寻找 SNP 在 $\pm 200\ kb$ 范围内的所有 IVNGs。使用 clusterProfiler 包^[11]对 IVNGs 进行 GO 和 KEGG 富集分析, 使用 ggplot2 包可视化富集分析结果, 使用 KEGG 数据库 (<https://www.kegg.jp/>) 获取关键的通路图。

1.4 潜在中药预测与统计分析

将 IVNGs 提交至 CTD (<https://ctdbase.org/>) 数据库, 获取对其具有调控作用的化合物。筛选出生物体 (organism) 为智人 (Homo sapiens), 且具有 ≥ 2 个 IVNGs 或有 ≥ 2 篇文献支持的化合物, 并通过 ITCM (<http://itcm.biotcm.net/>)^[12] 数据库获取与上述化合物相关的中药。

将含有相同化合物的中药归为一组^[13-15]; 若一味中药含有本研究筛选的多个化合物, 则该中药可在多个组中重复出现。基于上述分组方法, 将中药上传至古今医案云平台 (V2.3.9) (<https://www.yiankb.com/>) 进行数据标准化处理 (如“紫苏”统一为“紫苏叶”, “奇蒿”统一为“刘寄奴”, “平车前”统一为“车前草”等) 后, 对中药进行聚类分析及性味归经和功效的统计分析, 并在经典名方识别模块对高频中药进行相似经典名方识别。将对应潜在中药的化合物及对应的 IVNGs 与标准化处理后的潜在中药信息上传至 Cytoscape (V3.10.3), 构建“IVNGs-化合物-中药”映射网络。

2 结果

2.1 LUAD 与 MDD 发生的因果效应分析结果

LUAD 的 GWAS 数据集 (icua-a-965) 共包含 8 881 354 个 SNPs, 筛选后剩余 12 个 SNPs 作为工具变量用于后续 MR 分析。工具变量信息见表 1。IVW 方法的结果提示 $\beta = 0.002\ 05$ 为正值, 且达到统计显著性 ($P < 0.05$), 提示可能 LUAD 与 MDD 的发生存在弱正向因果效应。而 MR 分析的其他方法均未显示有统计显著性 ($P > 0.05$)。具体 MR 分析结果见表 2 和图 2。

2.2 MR 分析的稳健性分析结果

异质性检验结果显示, MR Egger 和 IVW 方法的工具变量之间均无显著异质性 ($P > 0.05$), 表明工具变量对 MDD 发生的效应一致, MR 分析的结果可靠 (表 3)。MR Egger 截距项 ($P = 0.876\ 1$) 显示无显著水平多效性, 表明工具变量对 MDD 发生

表 1 工具变量信息

Table 1 Information of instrumental variable

SNP	EA	OA	β	SE	P
rs12710728	G	A	0.175 392	0.031 993	9.73×10^{-6}
rs2736100	A	C	-0.219 360	0.021 892	5.13×10^{-15}
rs189897858	C	A	1.110 310	0.601 889	9.90×10^{-6}
rs2023689	C	T	-0.134 600	0.033 444	7.88×10^{-6}
rs76213657	T	C	0.444 883	0.137 694	4.47×10^{-6}
rs4592420	C	T	0.170 415	0.026 772	2.04×10^{-7}
rs35953480	A	G	0.403 263	0.117 509	2.28×10^{-6}
rs56077333	A	C	0.308 928	0.040 166	2.91×10^{-24}
rs2542282	C	T	0.127 506	0.024 493	8.44×10^{-6}
rs77151940	A	C	0.723 977	0.272 712	2.27×10^{-6}
rs112859256	C	T	0.314 520	0.090 016	7.93×10^{-6}
rs73221729	G	A	-0.208 040	0.034 294	2.39×10^{-6}

SNP-单核苷酸多态性; EA-效应等位基因; OA-其他等位基因; β -效应值; SE-标准误差。

SNP-single nucleotide polymorphism; EA-effect allele; OA-other allele; β -effect size; SE-standard error.

表 2 孟德尔随机化分析结果

Table 2 Analyses results of Mendelian randomization

方法	SNPs	β	SE	P
MR Egger	12	0.002 33	0.001 95	0.260 45
加权中位数	12	0.000 94	0.001 19	0.429 78
IVW	12	0.002 05	0.000 87	0.018 99*
简单模式	12	0.000 17	0.001 81	0.926 06
加权众数	12	0.000 74	0.001 33	0.589 03

* $P < 0.05$ 。

的效应主要通过 LUAD 的直接因果通路,而非其他混杂效应(Egger intercept=-0.000 56,标准误差为 0.003 52, $P=0.876 1$)。留一法结果显示所有工具变量都没有对整体因果效应产生明显变化,且效应方向不改变,反映了工具变量的稳健性和有效性(图 3)。漏斗图显示各点基本对称,与未发现显著异质性和水平多效性相一致,进一步验证了工具变量的选择合理性和因果效应估计的稳健性(图 4)。

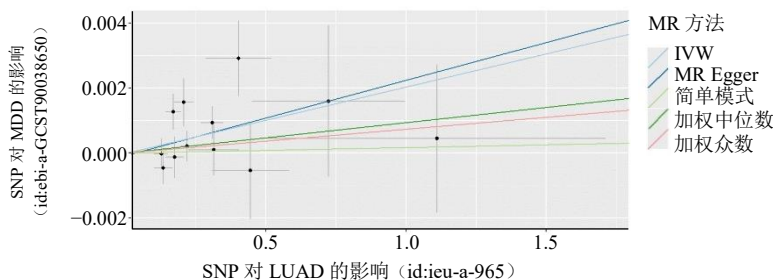


图 2 不同 MR 方法对 LUAD 与 MDD 发生的因果效应估计结果

Fig. 2 Causal effect estimates of LUAD and MDD occurrence using different MR methods

表 3 异质性检验结果

Table 3 Heterogeneity test results

方法	Q	自由度	P
MR Egger	14.12	10	0.167 60
IVW	14.16	11	0.224 46

2.3 IVNGs 的功能富集分析结果

根据 12 个 SNP 所处的染色体序列与位点, Ensembl (<https://www.ensembl.org/>) 数据库共筛出

120 个 IVNGs。对 IVNGs 进行功能富集分析, GO 功能富集分析结果显示, IVNGs 主要富集在对尼古丁的反应、胆碱能突触传递和神经递质运输的生物过程; 质膜信号受体复合物、膜的细胞质侧和突触后膜的细胞组分; 协同转运蛋白活性、次级主动跨膜转运蛋白活性和被动跨膜转运蛋白活性、通道活性等分子功能(图 5-A)。KEGG 通路富集分析结果显示与胆碱能信号通路有关(图 5-A、B)。富集的 GO 功能与 KEGG 通路主要与以下 IVNGs 相关: 乙

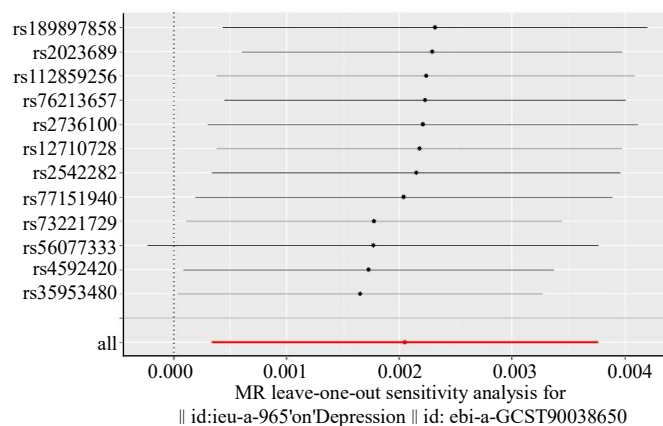


图 3 留一法分析结果

Fig. 3 Analysis results of leave-one-out

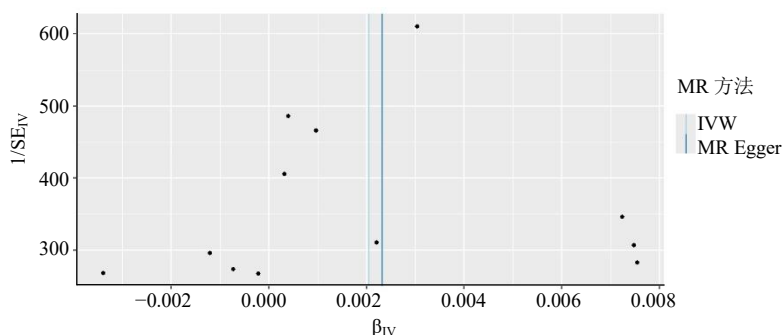


图 4 漏斗图

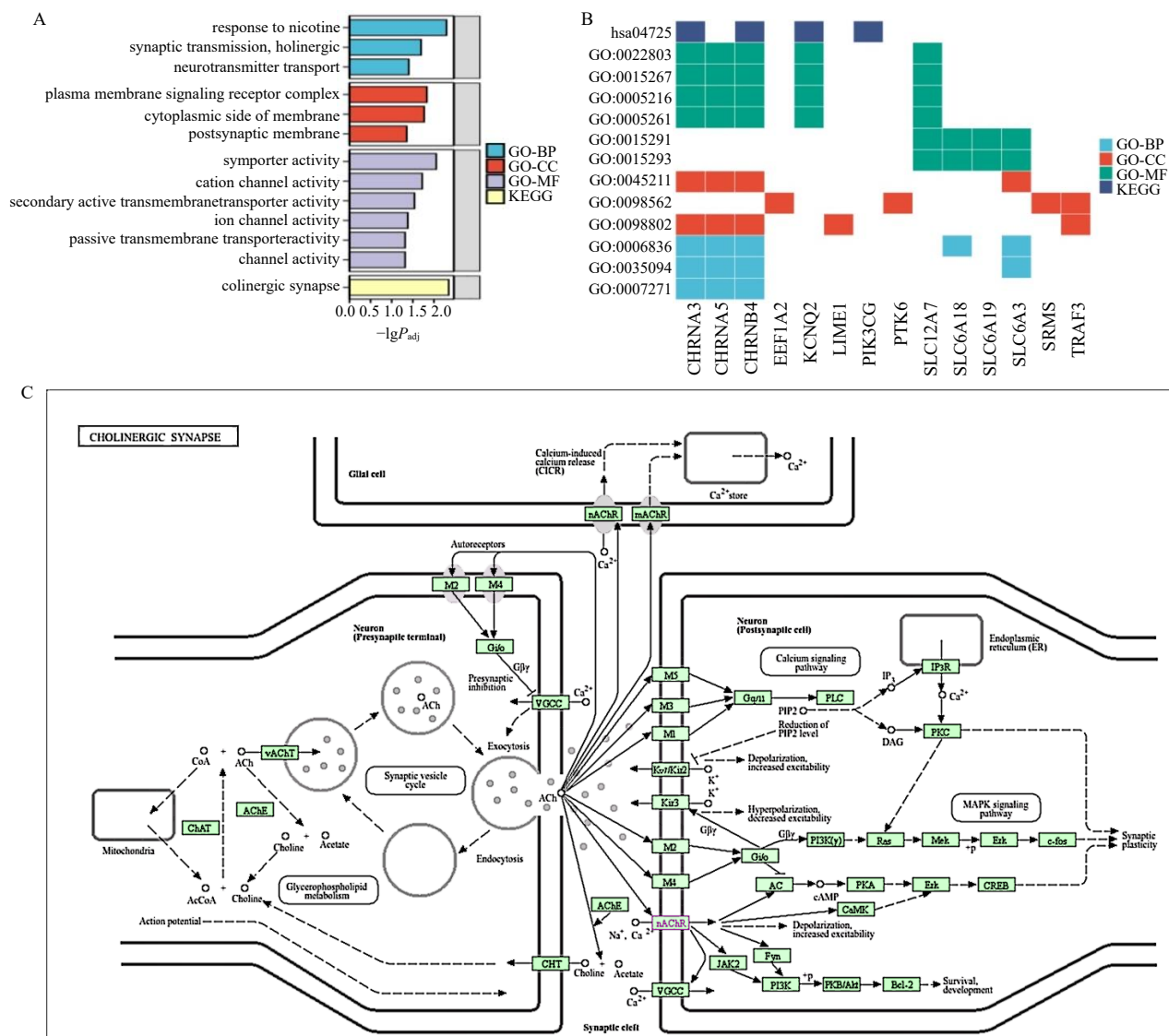
Fig. 4 Funnel plot

酰胆碱受体尼古丁型 $\alpha 3$ 亚单位(cholinergic receptor nicotinic alpha 3, CHRNA3)、CHRNA5、CHRNA4、延长因子 1 $\alpha 2$ (elongation factor 1 alpha 2, EEF1A2)、钾电压门控通道亚家族 Q 成员 2(potassium voltage-gated channel subfamily Q member 2, KCNQ2)、Lck 相互作用膜蛋白 1(Lck interacting membrane protein 1, LIME1)、磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 3-激酶催化亚基 γ (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit gamma, PIK3CG)、蛋白酪氨酸激酶 6(protein tyrosine kinase 6, PTK6)、溶质载体家族 12 成员 7(solute carrier family 12 member 7, SLC12A7)、SLC6A18、SLC6A19、SLC6A3、Src 相关激酶 Lck 相互作用膜蛋白(Src related kinase Lck interacting membrane protein, SRMS)、肿瘤坏死因子受体相关因子 3(TNF receptor associated factor 3, TRAF3)(图 5-B)。

2.4 潜在中药预测与统计分析结果

将 IVNGs 提交至 CTD (<https://ctdbase.org/>)

数据库检索相关化合物,去重后得到以维 A 酸、鱼藤酮、白藜芦醇、抗坏血酸、喜树碱和柠檬酸等为代表的 1 023 种化合物,进一步筛选后剩余 170 种化合物,并通过 ITCM 数据库(<http://itcm.biotcm.net/>)^[12]获取含有这些化合物的潜在中药,其中 41 种化合物有对应中药。将中药分组上传至古今医案云平台(V2.3.9)(<https://www.yiankb.com/>)并进行标准化和去重后共得到潜在中药 580 味,频次排名靠前的中药有沙苑子、山楂叶、菊苣、蜂蜜、广枣、栀子、螺旋藻、肉苁蓉、蒲公英、荞麦、麻黄、乌梅、薏苡仁等,如表 4 所示。对前 30 味中药进行聚类分析,可以大致分为 5 大类:①大黄、沙棘;②山茱萸、枸骨叶、吴茱萸、麻黄、木瓜;③龙葵、人参、川芎、菊苣、金荞麦、蜂蜜、乌梅;④薏苡仁、鸡矢藤、沙苑子、广枣;⑤阿胶、石斛、螺旋藻、桑螵蛸、大蒜、山楂叶、荞麦、柠檬、栀子、肉苁蓉、蒲公英、大蓟(图 6)。预测的中药四气以温性为主,占比 17.46%,平性(15.80%)、寒



A-GO 功能、KEGG 通路富集分析柱状图；B-IVNGs 与 GO 功能、KEGG 通路的相关性热图；C-胆碱能信号通路示意图。
A-bar plot of GO function and KEGG pathway enrichment analysis; B-heatmap of correlation between IVNGs and GO function, KEGG pathway; C-schematic diagram of cholinergic signaling pathway.

图 5 富集分析结果及胆碱能信号通路示意图

Fig. 5 Enrichment analysis results and schematic diagram of cholinergic signaling pathway

表 4 排名前 30 味潜在干预中药

Table 4 Top 30 potential intervention traditional Chinese medicines

中药	频次	频率/%	中药	频次	频率/%	中药	频次	频率/%
沙苑子	9	17.65	麻黄	5	9.80	阿胶	4	7.84
山楂叶	7	13.73	乌梅	5	9.80	金荞麦	4	7.84
菊苣	6	11.76	薏苡仁	5	9.80	木瓜	4	7.84
蜂蜜	6	11.76	大蒜	4	7.84	柠檬	4	7.84
广枣	6	11.76	桑螵蛸	4	7.84	吴茱萸	4	7.84
栀子	6	11.76	大蓟	4	7.84	沙棘	4	7.84
螺旋藻	5	9.80	枸骨叶	4	7.84	龙葵	4	7.84
肉苁蓉	5	9.80	山茱萸	4	7.84	石斛	3	5.88
蒲公英	5	9.80	鸡矢藤	4	7.84	人参	3	5.88
荞麦	5	9.80	大黄	4	7.84	川芎	3	5.88

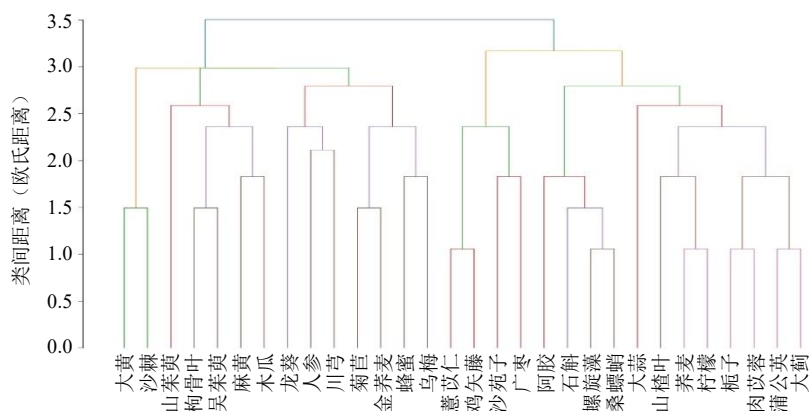


图 6 中药聚类分析结果

Fig. 6 Cluster analysis results of traditional Chinese medicines

性 (13.81%) 次之 (图 7-A); 五味以甘味为主, 占比 29.28%, 苦味 (26.19%)、辛味 (20.88%) 次之 (图 7-B); 归经以肝为主, 肺、脾、胃、肾和心次之 (图 7-C); 功效主要以清热解毒为主, 占比 7.96%, 凉血止血 (3.43%)、解毒 (3.31%)、止血 (2.43%) 及清热利湿 (2.10%) 次之 (图 7-D)。对频次排名在前 15 的中药进行经典名方识别, 结果显示主要是通过麻黄、栀子、薏苡仁、蒲公英和肉苁蓉这 5 味高频中药识别, 相似的经典名方有麻黄类方、槐花散、黄连解毒汤、苇茎汤、五味消毒饮、济川煎、化肝煎和桑杏汤等 (表 5)。使用 Cytoscape (V3.10.3) 对以上 41 种化学成分及对应的 54 个 IVNGs、580 味中药构建“IVNGs-化学成分-中药”映射网络 (图 7-E)。

3 讨论

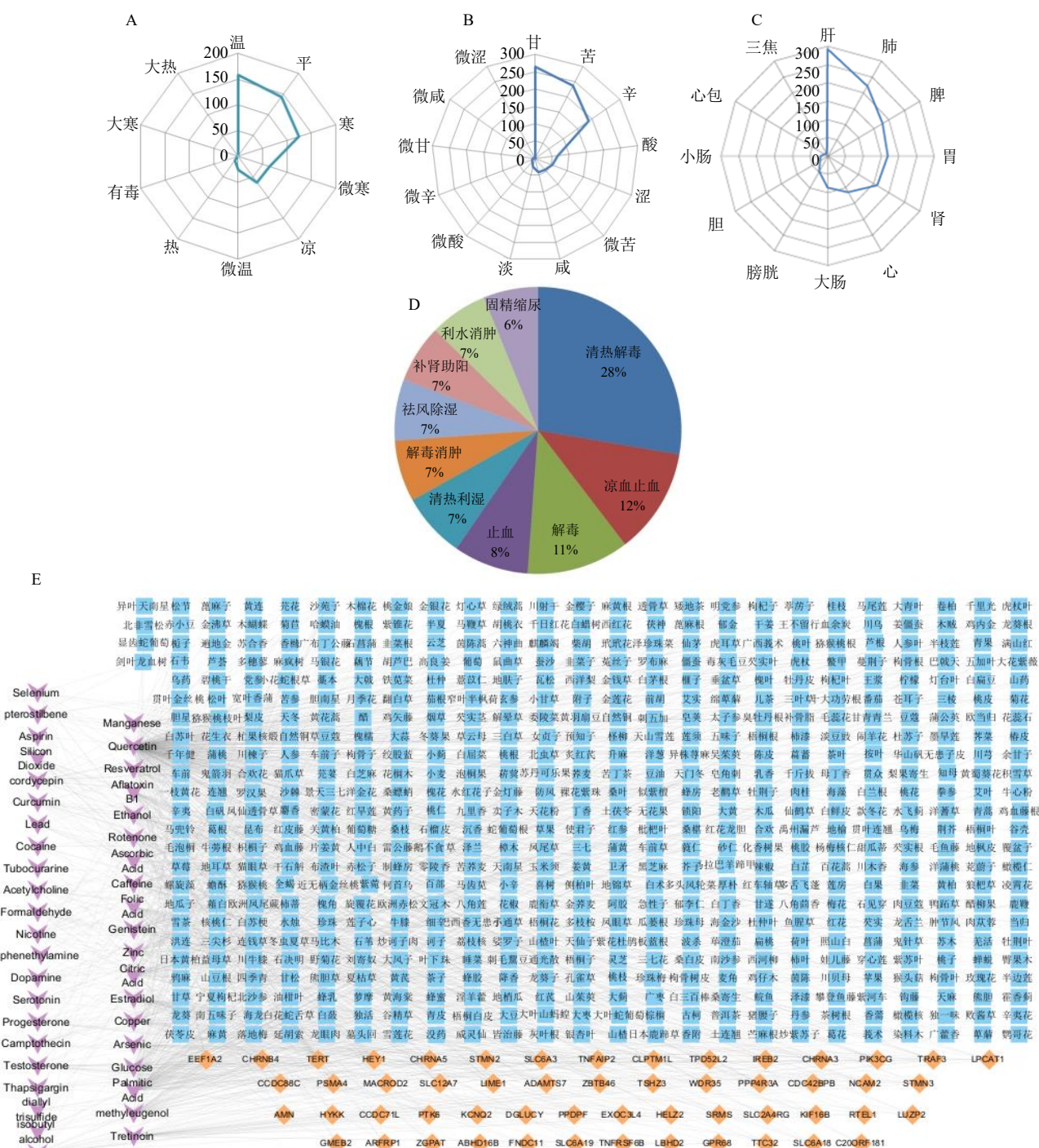
3.1 LUAD 与 MDD 的遗传因果效应及关联的潜在致病机制

“诸气膈郁, 皆属于肺”出自《黄帝内经·素问·至真要大论》^[16], “膈”有充盈、壅滞之意, “郁”指郁结, 故“膈郁”形容气机壅滞、郁结不畅的状态。该理论指出气机壅滞、郁结不畅的病理状态可能与肺脏密切相关。本研究 MR 分析结果支持 LUAD 可轻微增加 MDD 的发生风险, 因果效应结果稳健, 进一步印证了这一中医理论。此结果为 LUAD 患者健康管理提供了初步依据, 提示需重视 LUAD 患者的心理干预, 但需要进一步结合生物学实验和更大规模的遗传数据验证因果机制。

LUAD 可能通过胆碱能信号通路干扰神经信号传递, 促进 MDD 的发生。本研究筛选出了 120 个与 LUAD 相关的 IVNGs, 对这些基因进行 GO 和

KEGG 功能富集分析后发现, IVNGs 主要富集的生物过程、细胞组分和分子功能与神经传递和神经调控密切相关。KEGG 通路富集分析显示, 胆碱能信号通路 (hsa04725) 是唯一显著富集的通路, 该通路与乙酰胆碱介导的神经递质信号传递密切相关, 广泛参与中枢和外周神经系统的信号调控。

研究发现, LUAD 患者切除的肺标本中, 瘤周区域的交感神经纤维密度较高, 而副交感神经纤维则主要位于肿瘤床内^[17]。MDD 的主要生物学病因之一是神经递质功能失调, 尤其是单胺类递质 (如多巴胺、去甲肾上腺素和血清素) 以及 γ -氨基丁酸 (gamma-aminobutyric acid, GABA) 在这一过程中扮演了重要角色^[18-20]。此外, 有数据显示, 全面抑制交感神经活动可能降低吸烟者和尼古丁成瘾者患原发性肺癌的风险^[21], 并有研究表明, 尼古丁依赖与 MDD 之间存在显著关联^[22-25]。基于这一点, 推测尼古丁的生理反应可能是 LUAD 和 MDD 共同的潜在发病机制, 甚至可能通过对神经系统的调控作用, 在 LUAD 促进 MDD 发生发展的过程中发挥作用。进一步分析显示, LUAD 和 MDD 之间的神经生物学关联也体现在转运蛋白和离子通道活性上, 二者与 MDD 之间的关系复杂且相互依赖。研究发现, MDD 患者的 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 转运蛋白表达和功能可能受到损害, 导致血清素可用性减少, 从而影响情绪状态^[18,26]。同时, 离子通道功能障碍可引发神经元异常放电, 进而影响大脑功能连接, 导致抑郁症状的发生^[18]。离子通道活性与转运蛋白功能相互作用, 神经元去极化状态可能增强转运蛋白活性, 促进神经递质再摄取, 从而调节突触传递^[18]。



A-中药四气分布雷达图; B-中药五味分布雷达图; C-中药归经分布雷达图; D-中药功效分布饼图; E-“IVNGs-化合物-中药”映射网络图(橙色菱形代表 IVNGs, 紫色箭头代表化合物, 蓝色长方形代表中药)。

A-radar chart of distribution of four *qi* of traditional Chinese medicines; B-radar chart of distribution of five flavors of traditional Chinese medicines; C-radar chart of distribution of meridians of traditional Chinese medicines; D-pie chart of efficacy distribution of traditional Chinese medicines; E-“IVNG-component-traditional Chinese medicine” mapping network diagram (orange rhombus represents IVNGs, purple arrows represent components, and blue rectangles represent traditional Chinese medicines).

图 7 中药统计分析结果及“IVNG-化合物-中药”映射网络图

Fig. 7 Statistical analysis results of traditional Chinese medicines and mapping network diagram of “IVNG-component-traditional Chinese medicine”

表 5 相似经典名方识别结果
Table 5 Recognition results of similar classic formulas

相似方剂	中药组成	方剂来源	相似度/%
麻黄杏仁薏苡甘草汤	麻黄 、苦杏仁、薏苡仁、甘草	《金匮要略》	11.11
麻黄细辛附子汤 (麻辛附子汤)	麻黄 、附子、细辛	《伤寒论》	5.88
槐花散	槐花、半两生、 栀子 、炒黄芩	《经验良方》	5.56
麻黄附子甘草汤	麻黄 、附子、去皮、炙甘草	《伤寒论》	5.56
麻黄杏仁甘草石膏汤 (麻杏石甘汤)	麻黄 、苦杏仁、甘草、石膏	《伤寒论》	5.56
麻黄汤	麻黄 、桂枝、苦杏仁、甘草	《伤寒论》	5.56
三拗汤	甘草、 麻黄 、苦杏仁各等分	《太平惠民和剂局方》	5.56
黄连解毒汤	黄连、黄芩、黄柏、 栀子	《外台秘要》引崔氏方	5.56
苇茎汤	苇茎、 薏苡仁 、瓜瓣、桃仁	《外台秘要》引《古今录验方》	5.56
麻黄加术汤	麻黄 、桂枝、炙甘草、苦杏仁、白术	《金匮要略》	5.26
五味消毒饮	金银花、野菊花、 蒲公英 、紫花地丁、天葵子	《医宗金鉴》	5.26
济川煎	当归、牛膝、 肉苁蓉 、泽泻、升麻、枳壳	《景岳全书》	5.00
化肝煎	青皮、陈皮、白芍、牡丹皮、 栀子 、泽泻、浙贝母	《景岳全书》	4.76
桑杏汤	桑叶、苦杏仁、南沙参、浙贝母、淡豆豉、 栀子 、梨皮	《温病条辨》	4.76
金沸草散	旋覆花、 麻黄 、前胡、荆芥穗、炙甘草、半夏、赤芍	《博济方》	4.76
大青龙汤	麻黄 、桂枝、炙甘草、苦杏仁、石膏、生姜、大枣	《伤寒论》	4.76
华盖散	紫苏子、 麻黄 、苦杏仁、陈皮、桑白皮、赤茯苓、甘草	《博济方》	4.76
泻青丸	当归、天然冰片、川芎、 栀子 、川大黄、羌活、防风	《小儿药证直决》	4.76
清肠饮	金银花、当归、地榆、麦冬、玄参、甘草、 薏苡仁 、黄芩	《辨证录》	4.55
阑尾清化汤	金银花、 蒲公英 、牡丹皮、大黄、川楝子、赤芍、桃仁、甘草	《新急腹症学》	4.55
阑尾清解汤	金银花、大黄、冬瓜子、 蒲公英 、牡丹皮、川楝子、甘草、木香	《新急腹症学》	4.55
桂枝芍药知母汤	桂枝、白芍、甘草、 麻黄 、生姜、白术、知母、防风、附子	《金匮要略》	4.35
厚朴麻黄汤	厚朴、 麻黄 、石膏、苦杏仁、半夏、干姜、细辛、小麦、五味子	《金匮要略》	4.35
小青龙汤	麻黄 、白芍、细辛、干姜、甘草、桂枝、五味子、半夏	《伤寒论》	4.35
射干麻黄汤	射干、 麻黄 、生姜、细辛、紫菀、款冬花、大枣、半夏、五味子	《金匮要略》	4.35

字体加粗的为预测的潜在中药组成。
Bolded fonts represent predicted potential ingredients of traditional Chinese medicines.

胆碱能信号通路与其他神经递质系统之间存在交互作用，这可能会对情绪和行为的调节起到关键作用，并在 MDD 的发病机制中发挥重要作用^[27]。临床研究发现，中央乙酰胆碱水平的增加与抑郁情绪的加重相关^[28]，且胆碱能神经元在与情绪调节密切相关的前额叶皮层区域的活动变化可能直接影响 MDD 的症状表现^[29]。LUAD 可能通过神经递质调控、转运蛋白活性和离子通道功能等多重机制的相互作用促进 MDD 的发生和发展，这为理解二者之间潜在的因果关系提供了新的视角。

3.2 潜在干预中药治疗 LAD 的理法方药

全小林院士提出的“态靶”医学理论是将现代医学的精准医疗与中医的辨证论治相结合的创新

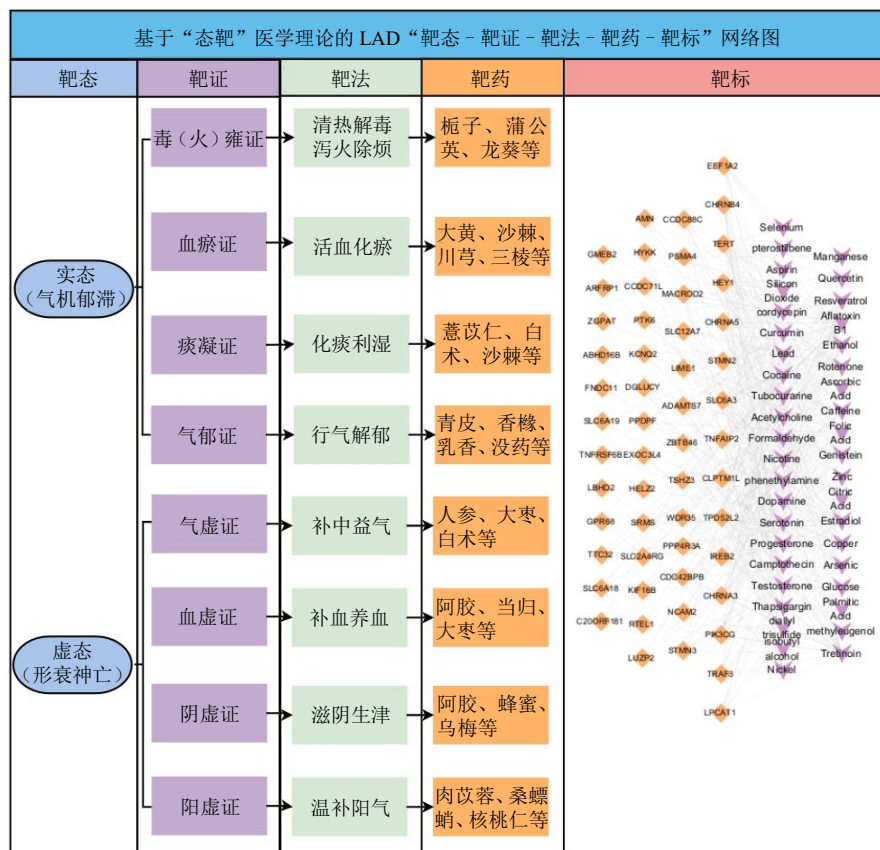
理念^[5]。本研究基于此理论的启发并结合“IVNGs-化合物-中药”创新治疗方案发掘方法，探讨治疗 LAD 的理法方药。

MR 分析结果发现 LUAD 可能促进 MDD 的发生，而 LAD 的中医病因病机也支持这一发现。LAD 属于“郁证”范畴，肺主气司呼吸，LUAD 致肺气宣发肃降失常、气机郁滞，引发情绪抑郁，气郁日久，可致郁火内生；且肺朝百脉，主治节，癌肿阻抑气血津液运行，致气血瘀滞，津液停聚，瘀血、痰饮内生，气机阻滞更甚，则加重情绪障碍；癌毒、瘀血、痰饮、郁火暗耗人体气血阴阳，精神失养，亦致郁郁寡欢。故 LAD 的中医病机为毒、瘀、痰、火、郁交织，气机郁滞，日久则损伤人体正气，气

血阴阳虚损,《黄帝内经·灵枢·本脏篇》曰:“五脏者,所以藏精神、血气、魂魄者也”^[30]。五脏失养,则形衰神亡,抑郁不解。此为虚实夹杂、寒热错杂之病证,由此,可将 LAD 分为“虚”“实”两态,而对应的“靶证-靶法-靶方-靶药”应注意攻补兼施,寒温并用,以扶正祛邪,标本兼治。

结合中药预测结果,依据其功效以药测证,可将 LAD 的“实态”分为毒(火)壅证、血瘀证、痰凝证、气郁证、气虚证、血虚证、阴虚证、阳虚证

凝证和气郁证;其“虚态”对应的“靶证”则为气虚证、血虚证、阴虚证和阳虚证。法随证立,针对不同的特定证型,与之对应的“靶法”有清热解毒、泻火除烦、活血化瘀、化痰利湿、行气解郁、补中益气、补血养血、滋阴生津和温补阳气。将预测的中药根据其功效与“靶法”一一对应,继而对应预测中药所涉及的化合物及 IVNGs,初步构建了 LAD 的“靶态-靶证-靶法-靶药-靶标”网络图(图 8)。



橙色菱形代表 IVNGs, 紫色箭头代表化学成分。

Orange rhombus represents IVNGs, purple arrows represent chemical components.

图 8 基于“态靶”医学理论构建的 LAD “靶态-靶证-靶法-靶药-靶标”网络

Fig. 8 “Target status-target evidence-target method-target drug-target” network constructed based on “status-target” medical theory

本研究通过对高频潜在中药进行聚类分析,可大致将中药分为 5 类。第 1 类中药可清热化痰、活血化瘀,以清郁热、消积痰、逐瘀血,使肺气通畅,情志调达;第 2 类中药可补益肝肾、散寒止痛、宣肺活络,使金水相生、魂魄得养,兼以宣通气机,则神充气旺;第 3 类中药补中益气、敛肺生津以扶正,故气足神旺、清肝利胆、活血解毒以祛邪,则肝气调达、肺气宣通,终可情志条畅;“实则泻之,虚则补之”,第 4 类中药可补肾助阳,以补先天之

本,兼以化痰、消食、散结、活血,诸药合用,攻补兼施,则形神得复;第 5 类中药补阴助阳、益精养血、解毒消积,亦为破寒热错杂、虚实夹杂病证之理,使精充神旺,气机条达。

研究统计结果显示,预测中药之四气以温性为主,平、寒次之,以方测证,亦进一步印证了 LAD 寒热错杂之复杂病机。中药五味以甘味为主,苦、辛次之,《金匱要略·脏腑经络先后病脉证第一》云:“夫肝之病,补用酸,助用焦苦,益用甘味之药调之”^[31]。

甘味具有滋补、和中、缓急等作用，即可补益肝血，又可“先安未受邪之地”以调补脾胃，进而生化气血，肝之阴血充足，则阴阳调和，肝气舒缓。此外，“虚则补其母”，焦苦之味入心，心属火，火为肝木之子，使用焦苦之味的药物，可以助心火，以达到生助肝木之气的目的。同时，苦能泻火存阴，以防肝火过旺而耗伤肝阴。辛味能散能行，以宣发肺气、温散寒痰、活血化瘀、行气解郁。药物归经以肝为主，肺次之，兼有脾、胃、肾和心，LAD 病位在肺、肝，病久可及他脏，药物归肝、肺经，可使药物直达病所，药到病除。

在前 15 味高频中药中，与经典名方相同的中药有麻黄、栀子、薏苡仁、蒲公英和肉苁蓉。麻黄具有发汗解表、宣肺平喘的作用，常见方剂为麻杏苡甘汤、麻黄细辛附子汤、麻杏石甘汤和麻黄汤等，对 LAD 肺气不宣、痰湿内阻之证或有参考价值。栀子可泻火除烦、清热利湿、凉血解毒，代表方有黄连解毒汤、化肝煎、桑杏汤、槐花散等，可用于热毒扰心、肝郁化火、肺燥不宣以及大肠湿热致腑气不通、肺气不降等证候的辨证施治。薏苡仁有排脓解毒、健脾渗湿的功效。“肺为贮痰之器”，痰湿毒邪积聚，则肺之宣发肃降失常。在麻杏苡甘汤中，薏苡仁与麻黄、杏仁等配伍，祛湿解毒兼有宣通肺气之功，可用于湿毒内蕴之 LAD 的治疗。癌毒有热毒亦有瘀毒，蒲公英归肝经，即可清热解毒，又可散结消肿，故对肝之热、瘀之毒均有对证之效，以疗肝郁之疾。含有此味中药的方剂有五味消毒饮等。从中医整体观念来看，肾与肺相互滋养。LUAD 及其治疗过程，包括手术、放疗、化疗、靶向治疗和免疫治疗等，均可造成人体阳气受损，而肾阳为一身阳气之根本，阳虚日久必及肾阳。阳虚患者可表现为表情淡漠、沉默寡言、喜静少动等。肉苁蓉补肾阳以温养肺，益精血以补肝血，润肠通便又可助大肠之糟粕排出，使肺气肃降如常，故可用于治疗肾阳虚弱、精津不足之 LAD。临床上应根据患者具体情况辨证调配使用，常见经典方剂有济川煎等。

然而，尽管这些高频中药中有部分与经典名方有所重合，但整体来看，预测的中药与识别到的经典名方在药物组成上重复程度并不高，且与临床治 LAD 的常见中药存在较大差距。这一现象值得深入探究，究其原因，可能与以下几方面有关。①药物来源和应用时代差异：现代中药研究中所涉及的药物来源更加广泛，不仅包括传统中药材，还可能涉

及一些新发现或新应用的药用植物、动物、矿物等。而经典名方形成于特定的历史时期，其药物选择受到当时地域、资源、认知水平等限制，故可能造成现代预测出的中药在经典名方形成时期并未得到开发和利用。例如，一些原产于国外或新开发的药用资源如菊苣、广枣、螺旋藻等，这些在经典名方中是不存在的。②研究方法和侧重点不同：本研究的干预中药预测借助先进的生物信息学技术，使用的公开数据库整合了来自全球多个研究机构和数据库的信息，侧重于从分子水平、作用机制等角度发掘治疗 LAD 的新方法以及探究中药的潜在功效。而经典名方主要是基于中医传统理论和临床经验总结而来，更注重整体调理和病症的宏观表现。这种研究方法和侧重点的差异也可能在一定程度上导致预测结果与经典名方的药物组成和临床常见经验用药不完全一致。③疾病谱变化：随着时代的发展，人类的生活环境、生活方式以及疾病谱发生了巨大变化。现代疾病的种类和特点与古代有所不同，因此在中药治疗方面的需求也有所差异。经典名方主要针对古代常见病症，而现代中药预测更多地参考了该疾病的最新研究和特点以及治疗需求，这也可能是二者重复程度不高的原因之一。

实现中医药事业的守正创新，要求现代中药研究传承中医药基本理论与实践经验，持续创新发展。本研究预测的干预中药，虽均有一定的分子机制作为理论支持，但不应脱离中医基本理论的指导而被盲目运用。临床工作者在运用过程中应基于中医辨证论治原则和临床实践经验，合理调整和优化中药的配伍、剂量等，旨在提升中医药治疗的精准性、安全性和有效性。

4 结论与展望

本研究探讨了 LUAD 与 MDD 之间的遗传因果效应及其潜在的致病机制。通过 MR 分析发现 LUAD 可能通过一定的遗传机制轻微增加 MDD 的风险，支持了二者间存在潜在的遗传关联。研究进一步揭示了 LUAD 可能通过神经信号传递、胆碱能信号通路和神经调控等多重机制影响 MDD 的发生。此外，研究基于“态靶”医学理论和预测的潜在干预中药，探析了治疗 LAD 的中医理法方药，为临床中医药治疗提供了新的思路和方法。

展望未来，仍需通过大规模的遗传数据和生物学实验进一步验证 LUAD 与 MDD 之间的因果关系，深入探讨两者交互作用的分子机制。此外，结

合个体差异的精准医疗, 开发更为有效的治疗策略, 特别是在心理健康干预和恶性肿瘤治疗的结合方面还需进一步探索和验证。本研究预测到的中药有较大的创新性, 未来研究可通过循证医学研究和临床试验验证预测结果, 以进一步证实所预测的潜在干预中药在 LAD 治疗中的有效性和可行性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] Zeilinger E L, Oppenauer C, Knepfel M, *et al.* Prevalence of anxiety and depression in people with different types of cancer or haematologic malignancies: A cross-sectional study [J]. *Epidemiol Psychiatr Sci*, 2022, 31: e74.
- [3] Shi J J, Wen W Q, Long J R, *et al.* Genetic correlation and causal associations between psychiatric disorders and lung cancer risk [J]. *J Affect Disord*, 2024, 356: 647-656.
- [4] Lee M J, Huang C W, Lee C P, *et al.* Investigation of anxiety and depressive disorders and psychiatric medication use before and after cancer diagnosis [J]. *Psychooncology*, 2021, 30(6): 919-927.
- [5] 全小林, 何莉莎, 赵林华. 论“态靶因果”中医临床辨治方略 [J]. *中医杂志*, 2015, 56(17): 1441-1444.
- [6] Dönertaş H M, Fabian D K, Valenzuela M F, *et al.* Common genetic associations between age-related diseases [J]. *Nat Aging*, 2021, 1(4): 400-412.
- [7] Lawlor D A, Harbord R M, Sterne J A C, *et al.* Mendelian randomization: Using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology [J]. *Stat Med*, 2008, 27(8): 1133-1163.
- [8] Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, *et al.* PLINK: A tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses [J]. *Am J Hum Genet*, 2007, 81(3): 559-575.
- [9] Consortium W T C C. Genome-wide association study of 14, 000 cases of seven common diseases and 3, 000 shared controls [J]. *Nature*, 2007, 447(7145): 661-678.
- [10] Khera A V, Chaffin M, Aragam K G, *et al.* Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations [J]. *Nat Genet*, 2018, 50(9): 1219-1224.
- [11] Yu G C, Wang L G, Han Y Y, *et al.* clusterProfiler: An R package for comparing biological themes among gene clusters [J]. *OMICS*, 2012, 16(5): 284-287.
- [12] Tian S S, Zhang J B, Yuan S L, *et al.* Exploring pharmacological active ingredients of traditional Chinese medicine by pharmacotranscriptomic map in ITCM [J]. *Brief Bioinform*, 2023, 24(2): bbad027.
- [13] 许钊, 王运来, 彭代银. 中药组分研究现状及相关思考 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2018, 20(2): 163-168.
- [14] 贾延莎, 张雪佳, 谭宁华. 中药材中化学成分时空特异性的研究进展 [J]. *中草药*, 2024, 55(24): 8580-8588.
- [15] 胡彦君, 王雅琪, 王勇平, 等. 中药药效组分群筛选、配伍思路及质控模式探讨 [J]. *中草药*, 2016, 47(17): 2965-2971.
- [16] 佚名. 黄帝内经 [M]. 福州: 福建科学技术出版社, 2018: 133.
- [17] Shao J X, Wang B, Yao Y N, *et al.* Autonomic nervous infiltration positively correlates with pathological risk grading and poor prognosis in patients with lung adenocarcinoma [J]. *Thorac Cancer*, 2016, 7(5): 588-598.
- [18] Cutler A J, Mattingly G W, Maletic V. Understanding the mechanism of action and clinical effects of neuroactive steroids and GABAergic compounds in major depressive disorder [J]. *Transl Psychiatry*, 2023, 13(1): 228.
- [19] Cui L L, Li S, Wang S M, *et al.* Major depressive disorder: Hypothesis, mechanism, prevention and treatment [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 30.
- [20] Pehrson A L, Sanchez C. Altered γ -aminobutyric acid neurotransmission in major depressive disorder: A critical review of the supporting evidence and the influence of serotonergic antidepressants [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 603-624.
- [21] McCarty M F, O'Keefe J H, DiNicolantonio J J. Carvedilol and *Spirulina* may provide important health protection to smokers and other nicotine addicts: A call for pertinent research [J]. *Mo Med*, 2015, 112(1): 72-75.
- [22] Knott V, Thompson A, Shah D, *et al.* Neural expression of nicotine's antidepressant properties during tryptophan depletion: An EEG study in healthy volunteers at risk for depression [J]. *Biol Psychol*, 2012, 91(2): 190-200.
- [23] Ranjit A, Latvala A, Kinnunen T H, *et al.* Depressive symptoms predict smoking cessation in a 20-year longitudinal study of adult twins [J]. *Addict Behav*, 2020, 108: 106427.
- [24] Janes A C, Zegel M, Ohashi K, *et al.* Nicotine normalizes cortico-striatal connectivity in non-smoking individuals with major depressive disorder [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43(12): 2445-2451.
- [25] Wang P Z, Abidin E, Asharani P V, *et al.* Nicotine dependence in patients with major depressive disorder and psychotic disorders and its relationship with quality of life [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(24): 13035.
- [26] Phillips C. Brain-derived neurotrophic factor, depression, and physical activity: Making the neuroplastic connection [J]. *Neural Plast*, 2017, 2017: 7260130.
- [27] Fan T, Hu Y, Xin J C, *et al.* Analyzing the genes and pathways related to major depressive disorder via a systems biology approach [J]. *Brain Behav*, 2020, 10(2): e01502.
- [28] Dulawa S C, Janowsky D S. Cholinergic regulation of mood: From basic and clinical studies to emerging therapeutics [J]. *Mol Psychiatry*, 2019, 24(5): 694-709.
- [29] 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.
- [30] 苗德根整理. 《黄帝内经·灵枢》大字诵读版 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2017: 117.
- [31] 汉·张仲景述. 晋·王叔和集. 张永泰, 李秋贵整理. 金匱要略 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2022: 1.

[责任编辑 潘明佳]