



生物信息学视角下抑郁及运动干预机制 关键基因的研究进展

Research Progress in Key Genes of Depression and Exercise Intervention Mechanism Based on the Bioinformatics Perspective

刘文彬^{1,2}, 漆正堂^{1,2}, 刘微娜^{1,2*}

LIU Wenbin^{1,2}, QI Zhengtang^{1,2}, LIU Weina^{1,2*}

摘要:应激会导致抑郁,而运动对治疗抑郁是有益的,但这些作用的机制尚未被阐明。随着大数据时代的到来和生物信息技术的革新,通过比较基因的表达差异揭示疾病发生的分子机制逐渐成为高通量研究的常用策略。基因表达芯片可帮助研究者获取大量的抑郁相关基因信息,其中差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs)是指抑郁或抑郁共病患者与正常人相比、治疗进行和运动干预前后,在转录组水平上表达有显著性差异的基因。综述研究发现,NDUFB9、CAMK2A、CACNA1D、NTRK2、CTSW、HES1、EGR1、NRN1、VEGF、GCC2等基因在抑郁发病机制、治疗机制、共病机制和运动干预机制中重复出现,且存在密切联系。生物信息分析结果显示,这些基因涉及能量代谢、氧化应激、表观遗传、炎症免疫、神经生长和发育、细胞生长存活与功能维持以及磷脂酰肌醇信号、Notch信号等相关功能和通路。

关键词: 基因表达芯片;差异表达基因;生物信息学;抑郁;运动干预

Abstract: Stress can lead to depression, and exercise is beneficial for the treatment of depression, but the mechanism has not been clarified. With the advent of the era of big data and the innovation of bioinformation technologies, comparing gene expression differences to reveal the molecular mechanism of diseases has gradually become a common strategy for high-throughput research. The gene expression microarray can help researchers to obtain large amounts genetic information related to depression, these differentially expressed genes are those genes that are significantly differentially expressed at the transcriptome level in patients with depression or depressive comorbidity compared with healthy subjects, before and after treatment and exercise intervention. This study reviews that NDUFB9, CAMK2A, CACNA1D, NTRK2, CTSW, HES1, EGR1, NRN1, VEGF, GCC2 and other genes showed close contact or overlap in the mechanisms involved pathogenesis, treatments, comorbidities and exercise intervention for depression. Bioinformatics analysis showed that these genes are associated with energy metabolism, oxidative stress, epigenetics, inflammatory immunity, nerve growth and development, cell growth, survival and functional maintenance, phosphatidylinositol signaling, Notch signaling and other related functions and pathways.

Keywords: *gene expression chip; differentially expressed genes; bioinformatics; depression; exercise intervention*

中图分类号:G804.2 **文献标识码:**A

基金项目:

国家自然科学基金项目(31871208);上海市自然科学基金项目(18ZR1412000);中央高校基本科研业务费专项资金项目(40500-21203-542500/006/004);华东师范大学优秀博士生学术创新能力提升计划项目(YBNLTS2021-022)

第一作者简介:

刘文彬(1993-),女,在读博士研究生,主要研究方向为抑郁症的运动干预,Email:liuwenbin1993@126.com。

*通信作者简介:

刘微娜(1978-),女,教授,博士,博士研究生导师,主要研究方向为抑郁症的运动干预,E-mail:wliu@tyxx.ecnu.edu.cn。

作者单位:

1. 华东师范大学“青少年健康评价与运动干预”教育部重点实验室,上海200241;

2. 华东师范大学体育与健康学院,上海200241

1. Key Laboratory of Adolescent Health Assessment and Exercise Intervention of Ministry of Education, East China Normal University, Shanghai 200241, China;

2. School of Physical Education and Health Care, East China Normal University, Shanghai 200241, China.

近年来,抑郁症的发病率、致残率和自杀率不断攀升,广大抑郁症患者备受折磨,也给她家人及社会带来了极大痛苦和负担。遗憾的是,由于抑郁症发病原因复杂,往往是由遗传、生物、社会心理等因素共同作用的结果,其内在机制尚未被阐明(Saia-Cereda et al., 2017)。随着高通量测序技术的发展,大量抑郁发病的易感基因被发现,这些基因

会增加患病风险,也是抑郁能通过遗传因素传给后代的经典方式(Lima-Ojeda et al., 2018)。研究者们认为,通过对基因在疾病中差异表达的测定,将有助于找到新靶点来预防和治疗慢性难治疾病(吴丹等,2021)。通常来说,差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs)是指对照组和实验组之间转录组水平上差异表达的基因,除抑郁的发病机制外,在抑郁的治疗、共病现象以及运动干预机制中同样存在着 DEGs(王俊,2019)。由此,有必要对既往研究中涉及的 DEGs 进行全面的总结梳理。

DEGs 的筛选是在对原始数据进行归一化处理 and 差异表达分析后通过 *t* 检验进行的,一般标准为倍数变化(Fold change, FC)绝对值 ≥ 2.0 且 $P \leq 0.05$ (Werner, 2008)。基因本体(gene ontology, GO)富集分析可对差异表达基因的功能进行描述,它包括生物过程、细胞组分和分子功能 3 个部分(Behzadi et al., 2019)。京都基因与基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析是利用 KEGG 数据库对差异表达基因的通路进行分析(Kuru et al., 2014)。综上,在基因表达芯片检测数据基础上,辅以多样化的生物信息学分析,就可以实现对威胁人类健康疾病关键基因的深度挖掘(卞庆来,2020)。

基于此,本研究采用文献资料调研法,在中国知网、万方、PubMed、Web of Science、EBSCO 数据库中进行检索,关键词包括“基因表达芯片”“差异表达基因”“抑郁”“运动干预”等,检索时间截止至 2021 年 3 月 31 日,最终纳入 63 篇文献。本研究对基因表达芯片检测在抑郁症及运动干预机制研究中近 20 年的应用成果进行了综述,重点总结了近 6 年的研究进展,通过对 DEGs 的进一步整合和梳理,可有效锁定抑郁候选基因。

1 抑郁发病机制的关键基因

1.1 不同程度抑郁发病的 DEGs

亚综合征抑郁(subsyndromal symptomatic depression, SSD)是一种程度较轻的抑郁亚型,炎症反应通路与 SSD 发病相关,且 NT5DC1、SGSM2 和 MYCBP 是这一过程的主要 DEGs(Geng et al., 2020)。研究者也对重度抑郁障碍(major depressive disorder, MDD)相关基因进行了分析,在抑郁患者和正常人血液中共发现 116 个 DEGs,最终筛选出包括 UQCRC1、NDUFB9、CTSH、UQCR10、ATOX1、CST7 和 CTSW 等在内的关键基因,表明氧化应激和炎症免疫与抑郁之间存在密切联系(高丽娟等,2018)。比较 MDD 患者与 SSD 患者的基因表达分析结果发现,伴自杀倾向重度抑郁患者的抑制性神经递质 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)神经传递出现整体改变(Klempner et al., 2009);GO 功能富集分析结果显示,海马和杏仁核中与转录代谢相关的基因差异表达,如 OATL1、SYT4、ADCY8、APLP2 等;前后扣带回中与 RNA 结合、酶活性调

节和蛋白质代谢相关的基因差异表达,如 SSAT、BACE1、GABRA1、GABRB1 等(Sequeira et al., 2007)。

1.2 不同性别抑郁发病的 DEGs

女性比男性表现出更高的抑郁患病风险,微阵列分析表明,男性和女性 MDD 患者有包括 ARPP21、P2RY12、MTHFR 和 DNMI 等在内的 52 个基因转录变化方向相反(Seney et al., 2018)。因此,抑郁相关研究有必要针对不同性别深入开展,产后女性的基因表达测试结果表明,包括 CD97、ARAP3、HIST1H3D、HIST1H4E、IGJ、NKG7、RIN1、TBC1D8、TRIM58 在内的 9 个基因,均在产后抑郁女性中显著表达(Landsman et al., 2017)。此外,动物研究发现,暴露于产前应激的 SLC6A4 基因变异导致小鼠抑郁样行为增加,且基因变异和产前应激暴露的交互作用导致小鼠海马中 FGF1、CACNA1D、NTRK2 等 651 个基因差异表达;富集分析显示,神经营养因子和 MAPK 信号通路分别受 SLC6A4 基因变异和产前应激暴露的调控,而细胞因子和 Wnt 信号通路受二者交互作用的影响(Van Den Hove et al., 2011)。

1.3 不同模型抑郁发病的 DEGs

利血平拮抗模型、嗅球切除模型和皮质酮诱导模型是 3 种不同的抑郁动物模型,比较 3 种模型的大脑皮层表达谱后发现, FABP7 和 C3 在 3 个模型中均出现差异表达(Uriguen et al., 2008)。先前研究表明, FABP7 是线粒体障碍和氧化应激过程中的关键调控因子(Killooy et al., 2020),应激诱导抑郁样行为发生的同时伴随着 C3 介导的突触修剪异常(鲁晓佳,2017)。此外,3 种模型中显著变化的基因主要集中在与细胞凋亡和神经元分化相关的神经化学通路中,且 5 个与人类重度抑郁有关的典型基因(HTR2A、NTRK3、CRHR1、NTRK2、CRH)至少在这些模型的 1 个中出现差异表达(Uriguen et al., 2008)。此外,在脂多糖诱导的抑郁动物模型中, EFCAB1 基因差异表达,这提示通过表观遗传调节介导的小胶质细胞激活可能参与诱导了抑郁样行为(Yamawaki et al., 2018)。

综上,如图 1 所示,在抑郁发病机制中,涉及炎症免疫和线粒体功能的 DEGs 较多;与转录/蛋白调控、表观遗传、神经营养等相关的 DEGs 均与抑郁发病密切相关。磷脂酰肌醇信号通路富集基因 ARAP3 在抑郁相关研究中值得重点关注。此外,与突触功能和其他神经元活动相关的 DEGs,如 ARPP21、MTHFR、DNMI、C3、FABP7 等仍有待进一步研究。

2 抑郁治疗机制的关键基因

2.1 药物治疗的 DEGs

药物治疗仍是目前主要的抑郁治疗方式,抑郁大鼠经喹硫平治疗,逆转了抑郁大鼠前额叶皮质基因表达变化(Orsetti et al., 2008),包括 CAMK2A、GAD1、PLCB1、

HOMER1、SENP2、NFIB、PTGS2、JUNB、MARCKS、HES5、CAPON等基因差异表达;生信分析结果显示,啮齿类发挥的抗抑郁作用可能与防止中枢神经系统发育过程中的应激性损伤,或加强神经细胞与其他细胞间的通讯活性有关(Orsetti et al., 2009)。抑郁大鼠经氟西汀治疗后,炎症免疫(MAPK8)、氧化应激(GPX3、GSTM3、SOD3)以及突触功能(SNCB)中的相关基因差异表达(Jungke et al.,

2011)。与人类抑郁患者表现出相似特征的DBA/20la小鼠长期服用帕罗西汀后,海马中的PENK1和INHBA,及与神经可塑性和神经发生相关的DEGs,如BDNF、GFAP、VIM、EGR1、STAT3和SOX11等差异表达(Sillaber et al., 2008)。此外,舍曲林在产前抑郁的治疗中会改变胎儿胎盘的基因表达,包括C12orf39、ROCK2、ROCK1、GCC2、KTN1和DNM1L等(Olivier et al., 2014)。

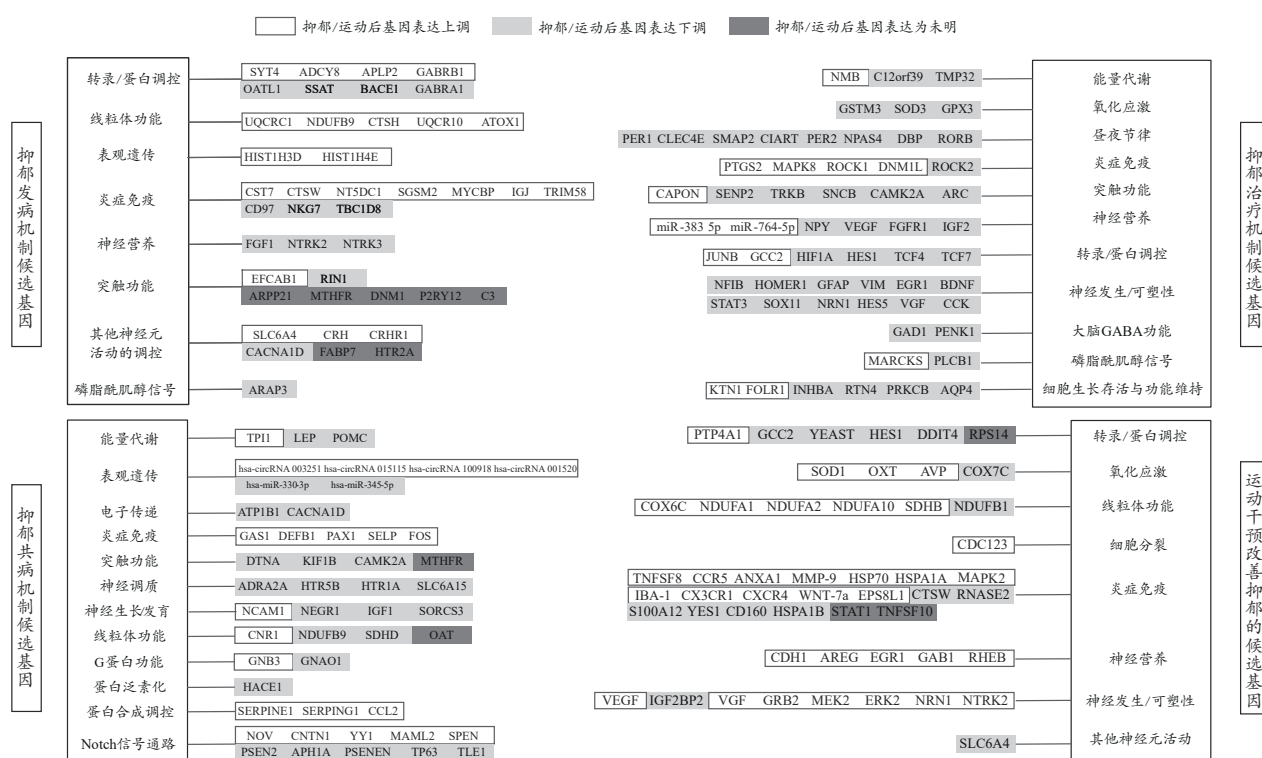


图1 抑郁及运动干预机制的相关差异表达基因

Figure 1. Differentially Expressed Genes Associated with Depression and Exercise Intervention Mechanism

2.2 电休克疗法的DEGs

电休克疗法(electroconvulsive therapy, ECT)是抑郁耐药患者的首选治疗方法,研究者在ECT治疗大鼠海马中鉴定出120个DEGs,主要包括BDNF、TrkB、NPY、VEGF、HES1、EGR1、NRN1、FGFR1等,神经发生和神经元可塑性可能介导了ECT的抗抑郁作用(Altar et al., 2004)。抑郁患者的下丘脑室旁核(paraventricular nucleus, PVN)功能常常发生改变,ECT治疗可能通过改变PVN基因表达来调节PVN功能,这可能是其发挥抗抑郁作用的原因之一。抑郁动物模型在ECT治疗2h后,PVN中有包括CCK、PRKCB、CAMK2A、TCF4和AQP4等在内的72个基因表达下调,这些被认为与精神障碍和/或PVN功能有关(Sakaida et al., 2013)。微阵列检测发现,在无抽搐ECT疗法施治前后,紧张型精神分裂症患者外周血中共有145个DEGs,其中仅转录因子TCF7在ECT治疗过程中表达增加,这项研究首次揭示TCF家族可能在无抽搐ECT治疗抑郁的功能机制中发挥作用(Kaneko et al., 2015)。

2.3 睡眠剥夺疗法的DEGs

睡眠剥夺(sleep deprivation, SD)治疗是指患者故意在晚上保持清醒,以调节白天的节律,从而减轻抑郁症状。昼夜节律失调可能发生在抑郁发病之前、伴随抑郁发病或作为抑郁的结果,SD疗法可能通过“重置”昼夜节律失调的相关时钟基因(如PER1、CLEC4E、SMAP2等)发挥抗抑郁作用(Foo et al., 2019)。SD疗法在24h内可显著减轻部分MDD患者的抑郁症状,对采用SD疗法小鼠的前扣带皮层进行转录组学分析后发现,DEGs主要涉及昼夜节律时钟的不同元件和神经元可塑性,其中CIART、PER2、NPAS4、DBP和RORB等时钟基因均表达下调(Orozco-Solis et al., 2017)。研究人员构建了睡眠和情感功能的转录组DEGs网络,在MDD和SD的相关调控网络模块中,与突触可塑性密切相关的上游驱动因子ARC十分关键,它可能是睡眠在情感功能和MDD中发挥积极作用的“通信员”(Scarpa et al., 2018)。

2.4 电针疗法的DEGs

电针疗法对抑郁治疗也有积极作用。电针施治百会穴和印堂穴可能通过调节慢性不可预见性轻度应激 (chronic unpredictable mild stress, CUMS) 抑郁大鼠海马中 VGF、IGF2、TMP32、HIF1A、FOLR1、NMB 和 RTN 基因的表达, 影响应激反应、DNA 损伤和修复、细胞凋亡、离子通道受体、生长因子和细胞周期等, 从而改善抑郁 (Duan et al., 2014)。微阵列分析发现, 电针干预显著改善了 CUMS 大鼠的抑郁症状和微小核糖核酸 (MicroRNAs, miRNAs) 表达, 其中 miR-383-5p 和 miR-764-5p 在 CUMS 后表达上调, 而在电针干预后表达下调; 生信分析表明, 二者可能通过促进神经营养、抑制神经元异常凋亡及其他相关信号通路发挥其对抑郁的治疗作用 (Duan et al., 2016)。

综上, 如图 1 所示, 与抑郁发病机制一致, 炎症免疫、突触功能、神经营养、转录/蛋白调控、神经发生/可塑性相关的基因在抑郁治疗机制中同样发挥关键作用。能量代谢、氧化应激及细胞生长存活与功能维持的相关 DEGs 提示, 可以从能量稳态角度出发开展抑郁研究。此外, MARCKS 和 PLCB1 富集的磷脂酰肌醇信号通路、大脑 GABA 功能、表现遗传 miRNAs 及昼夜节律相关的 DEGs 均有待深入探究。

3 抑郁共病机制的关键基因

3.1 抑郁共病双相情感障碍的 DEGs

双相情感障碍 (bipolar disorder, BD) 在临床上往往表现与 MDD 共病, 伴有 BD 的抑郁患者和健康对照者血液中共检测到 1 180 个 DEGs, 通路富集分析表明线粒体电子传递链 (electron transport chain, ETC) 和 Notch 信号通路变化最为显著, 且与 ETC 途径相关的 22 个基因在受试者中表达上调, 2 个基因 (NDUFB9 和 SDHD) 表达下调, 这表明线粒体多种成分的高表达可能导致双相抑郁的发生 (Beech et al., 2010)。研究也表明, hsa-miR-330-3p 和 hsa-miR-345-5p 在 MDD 在 BD 患者血液中均表达异常, 且 miRNAs 失调可能会影响与脑功能相关的多条通路, 包括 Wnt 信号通路, mTOR 信号通路, ErbB 信号通路, 胰岛素信号通路等 (Maffioletti et al., 2016)。

3.2 抑郁共病阿尔茨海默病的 DEGs

抑郁在阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 发展过程中也是最常见的精神症状之一, MDD 风险基因 L3MB-TL2、SORCS3、OAT、HACE1、NEGR1、SLC6A15 等均可能在 AD 病理中发挥积极作用 (Ni et al., 2018)。尽管随着医疗水平的提高, 人类寿命得以大幅延长, 但记忆和认知障碍等生理和病理变化以及相关的焦虑和抑郁却依然是与衰老有关的主要问题。因此, 研究者检测了小鼠整个生命周期中出现的 DEGs, 结果发现 GAS1、DEFB1、PAX1、SELP 等抑郁相关基因在衰老小鼠的前扣带皮层和杏仁核中出现差异表达, 这些基因与中枢神经炎症密切相关 (Li et al., 2020)。

3.3 抑郁共病心血管疾病的 DEGs

抑郁是心血管疾病高发的危险因素之一, 微阵列数据表明心肌梗死和抑郁共病的潜在靶点包括 GNB3、CNR1、MTHFR 和 NCAM1 等 (Dai et al., 2019)。另外, 关于心境障碍和心血管疾病共病的基因芯片 meta 分析表明, MTHFR、CACNA1D、POMC、BDNF、LEP、HTR1A、ADRA2A 和 IGF1 等 24 个潜在多效性基因可能通过促肾上腺皮质激素释放激素信号、AMPK 信号、cAMP 介导或 G 蛋白偶联受体信号、轴突引导信号、5-羟色胺或多巴胺受体信号、多巴胺-DARPP32 反馈 cAMP 信号、昼夜节律信号和瘦素信号发挥作用, 由此揭示二者共病可能存在的生物学机制 (Amare et al., 2017)。

3.4 抑郁共病糖尿病的 DEGs

糖尿病患者罹患抑郁的现象逐渐引发了更多关注, 与 2 型糖尿病 (Type 2 diabetes, T2DM) 患者相比, 伴抑郁的 T2DM 病人血液中共有 183 个 hsa-circRNAs 表达上调, KEGG 通路分析预测 hsa-circRNA 003251、hsa-circRNA 015115、hsa-circRNA 100918 和 hsa-circRNA 001520 的上调可能参与甲状腺激素、Wnt、ErbB 和有丝分裂原激活的蛋白激酶信号通路 (Jiang et al., 2017)。另有研究发现, 情志应激激活糖尿病大鼠的 HPA 轴并使其发生认知障碍, 这可能是由脑内蛋白质泛素化介导的, 与大脑皮质中 CAMK2A、ATP1B1、GNAO1、TPI1 基因的差异表达有关 (周雯, 2019)。

3.5 抑郁共病癌症的 DEGs

癌症患者存在不同程度的情绪失调问题, 研究人员在对胃癌患者抑郁症状的相关基因表达谱分析后, 筛选出的基因与 Notch 信号传导 (NOV、CNTN1、YY1、MAML2、SPEN、PSEN2、APH1A、PSENEN、TP63、TLE1) 和神经肌肉突触传递功能 (DTNA、KIF1B) 有关, 这 2 种功能可能在肿瘤相关性抑郁中发挥重要作用 (解婧等, 2010)。既往研究发现, 卵巢癌患者遭受着不同程度的抑郁 (Halada et al., 2019), 生信分析表明 CCL2、FOS、SERPINE1 和 SERPING1 基因可能在卵巢癌患者抑郁发病中发挥关键作用, 这些核心基因参与编码细胞外基质、MAPK 信号通路和 IL-17 信号通路等 (Yi et al., 2019)。

3.6 抑郁其他共病的 DEGs

癫痫发作会导致抑郁易感性增加, 这与海马中常见情绪情感相关基因 HTR5B 有关 (Koh et al., 2007)。除癫痫发作外, 新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 患者表现出的异常神经学症状中也包括抑郁, 这可能导致 COVID-19 患者的不良预后和疾病恶化。研究发现, ITGB1 在大脑中高度表达, 且其与 Notch 信号通路可形成反馈调节机制, 该蛋白或可作为预防和治疗 COVID-19 患者中枢神经症状的药物靶点 (Khatoun et al., 2020)。

综上, 如图 1 所示, 与表观遗传相关的微小和环状 RNA 基因、Notch 信号通路的富集基因在抑郁共病机制中扮演重要角色; 与炎症免疫、突触功能、神经调质、电子传

递、神经生长/发育相关的基因在共病机制中依然非常活跃。与能量代谢、线粒体功能相关的基因再次出现,表明从能量稳态角度开展抑郁相关研究的必要性。此外,CACNA1D和MTHFR在抑郁发病和共病机制DEGs中的重复出现,CAMK2A在抑郁治疗和共病机制DEGs中的重复出现,以及蛋白质合成和蛋白泛素化在抑郁中的具体作用机制,都应在后续研究中明确。

4 运动干预改善抑郁的关键基因

4.1 运动干预通过调控神经营养和可塑性改善抑郁的DEGs

COVID-19流行期间,全球增加的焦虑和抑郁与缺乏锻炼有关(Shah et al., 2021),定期锻炼可减少抑郁和焦虑,并上调与神经可塑性相关的基因。Muzio等(2016)研究指出,应将调节突触可塑性的标志物作为抗抑郁作用的重点生物标记,这是因为他们在研究中发现自主跑轮运动可改善睡眠剥夺小鼠的抑郁样行为,且小鼠的树突棘密度表现出增加,同时趋化因子受体CX3CR1和CXCR4以及Wnt-7a表达上调,这些结果证实运动抗抑郁机制涉及海马神经可塑性。研究人员也识别了在运动调控下慢性束缚应激(chronic restraint stress, CRS)抑郁小鼠的海马基因表达谱,结果显示,自主跑轮运动能够上调神经营养因子信号级联,包括VGF、GRB2、MEK2、ERK2、NRN1、EGR1、NTRK2等在内的基因均差异表达,这与抗抑郁药的作用机制类似(Hunsberger et al., 2007)。其中,调控程度最强的靶基因VGF已被证明会影响突触可塑性和新陈代谢,从而协调能量平衡和行为改变(Malberg et al., 2008)。

4.2 运动干预通过调控氧化应激和炎症反应改善抑郁的DEGs

抑郁可被看作是一种精神神经免疫性失调,炎症反应和氧化应激都是抑郁的重要诱因,而运动可以通过细胞和体液免疫变化使二者下降(刘微娜,2017)。研究发现,经过6个月的有氧运动干预后,老年人血液中的促炎基因(RNASE2和S100A12)表达下调,而具有抗炎特性和调节免疫功能(MAP2K2)或促进神经元存活和轴突生长的基因(GAB1、CDH1、RHEB)表达上调(Iyalomhe et al., 2015)。同样,短期有氧运动也会给机体带来免疫改变,30 min的有氧运动后人体中性粒细胞中的STAT1、CTSW、TNFSF10、HSPA1B等526个相关基因出现差异表达,促炎(如TNFSF8和CCR5)和抗炎相关基因(如ANXA1),生长和修复基因(如AREG和EGR1)均发生差异表达,且抑制细胞凋亡的JAK/STAT通路也被显著激活(Radom-Aizik et al., 2008)。研究还发现,中等强度跑步运动后,人体白细胞基因表达谱中的HSPA1A和MMP-9表达上调最为显著,而YES1和CD160的表达下调最为明显(Buttner et

al., 2007)。动物研究表明,抑郁小鼠自主跑轮运动干预后,免疫系统被激活,同时海马基因表达谱中小胶质细胞/巨噬细胞基因IBA-1上调(Muzio et al., 2016)。此外,慢性轻度应激(chronic mild stress, CMS)诱导的抑郁样行为及其运动逆转机制与神经肽催产素(OXT)和精氨酸加压素(AVP)启动子组蛋白甲基化有关,而OXT和AVP是杏仁核基底外侧具有代表性的应激诱导和运动应答基因(Kim et al., 2016)。

4.3 运动干预通过调控能量稳态改善抑郁的DEGs

运动可能会通过调控能量稳态而改善抑郁,而脂肪组织在能量稳态中发挥着重要作用(Lehning et al., 2018)。因此,研究者对有氧运动干预前后男性脂肪组织mRNA的表达情况进行了测定,结果发现共有2560个基因在运动干预前后发生差异表达,其中上调的1635个基因涉及编码呼吸链(NDUFA1、NDUFA2、COX6C和SDHB)、组蛋白亚单位(GCC2)、核仁小分子RNA和核糖体蛋白(RPS14),并可能参与核糖体、氧化磷酸化、蛋白酶体等多种代谢途径,下调的925个基因与Wnt和MAPK信号转导以及细胞凋亡等信号通路有关,还包括CDC123、IGF2BP2、SOD1、ROCK1、ROCK2等(Ronn et al., 2014)。运动后的这些DEGs代表了机体在运动状态下转录水平分子的适应,它们极有可能是运动对健康有益影响的重要中介分子(Booth et al., 2012; Widmann et al., 2019)。骨骼肌中发生的分子适应在实现这种有益影响的过程中是十分关键的(Coffey et al., 2017),运动训练可改变健康男性老年人骨骼肌中397个基因的差异表达,其中与线粒体功能和蛋白质氨基酸去磷酸化相关的基因(NDUFA10和PTP4A1等)表达上调,而与核糖体和蛋白质分解代谢相关的基因(RPS14和YEAST等)则表达下调,还包括TNFSF10、VEGF、HSP70、HES1、COX7C、NDUFB1和DDIT4等(Radom-Aizik et al., 2005),这些DEGs与已知的抑郁DEGs高度相关或重叠(高丽娟等,2018; Altar et al., 2004)。

综上,如图1所示,CTSW基因在抑郁发病和运动干预机制的DEGs中重复出现,GCC2、HES1、EGR1、NRN1、VEGF在抑郁治疗和运动干预机制中重复出现,提示,运动干预主要是通过减轻炎症免疫应激和增强神经保护发挥对抑郁的治疗作用。此外,研究发现,EP8L1和PLCB2可能通过p53信号通路、长时程抑制和雌激素信号通路影响敲除N-乙酰基-5-羟色胺-甲基转移酶(N-acetylserotonin methyltransferase, ASMT)基因所诱导的小鼠抑郁行为,并参与运动抗抑郁机制(刘文彬,2019)。然而,目前相关研究甚少,仍需后续研究进一步完善运动抗抑郁的候选基因网络。

5 小结与展望

本文从生物信息学的视角出发,综述了基因表达

芯片检测在抑郁及运动干预机制研究中的应用成果, NDUFB9、CAMK2A、CACNA1D、NTRK2、CTSW、HES1、EGR1、NRN1、VEGF、GCC2 等基因可能代表潜在的抑郁外周生物标志物, HTR2A、MTHFR、RPS14、TNFSF10 等基因仍需进一步研究, 它们涉及能量代谢、氧化应激、表观遗传、炎症免疫、神经生长和发育、细胞生长存活与功能维持以及磷脂酰肌醇信号、Notch 信号通路等相关功能和通路, 这些将与其他临床和生物学特征互为补充, 为抑郁相关机制的研究提供更多可能性。然而, 在高通量的芯片检测所产生的海量信息中, 难免会出现一些假阳性或假阴性的结果(周娟, 2020)。目前, 研究人员常常会通过聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)或免疫印迹(western blotting, WB)等基础实验方法对基因芯片检测结果进行验证, 从而更准确地从中筛选出对研究有价值的基因, 但这仍是技术开发者和实验研究者在未来需要继续探究的重要环节(Yao et al., 2018)。此外, 如何更加科学地整合不同抑郁模型中、不同运动干预方案下的 DEGs, 也是未来需要相关领域研究者继续努力的课题。

参考文献:

- 卞庆来, 2020. 抑郁症调控网络及逍遥散抗抑郁模块的生物信息学分析与实验研究[D]. 北京: 北京中医药大学.
- 高丽娟, 赵欣, 李建国, 等, 2018. 重度抑郁症发病机制相关基因的生物信息学分析[J]. 生理学报, 70(4): 361-368.
- 刘微娜, 2017. 抑郁症的运动干预: 基于动物模型的分子行为学依据[M]. 北京: 知识产权出版社: 102-103.
- 刘文彬, 2019. 运动干预对 ASMT 基因敲除小鼠抑郁行为及基因表达谱的影响[D]. 上海: 华东师范大学.
- 鲁晓佳, 2017. 补体 C3 在应激诱导的小鼠抑郁样行为中的作用及机制[D]. 武汉: 华中科技大学.
- 王俊, 2019. 跨平台芯片数据整合分析挖掘胃癌潜在关键基因构建预后评估模型及其生物学功能研究[D]. 沈阳: 中国医科大学.
- 吴丹, 王雪, 杨静, 等, 2021. 生物信息学方法下脑老化关键基因与通路的筛选及中药预测研究[J]. 中国中药杂志, 46(21): 5701-5709.
- 解婧, 于观贞, 王杰军, 2010. 胃癌患者抑郁相关基因的基因芯片研究和通路分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 15(4): 323-329.
- 周娟, 2020. 高通量测序捕获建库技术研发及其在复杂疾病分子遗传学研究中的应用[D]. 上海: 上海交通大学.
- 周雯, 2019. 基于泛素化蛋白质组学及肠道菌群的滋补脾阴方药对情志应激所致糖尿病认知功能障碍的研究[D]. 南京: 南京中医药大学.
- ALTAR C A, LAENG P, JURATA L W, et al., 2004. Electroconvulsive seizures regulate gene expression of distinct neurotrophic signaling pathways[J]. *J Neurosci*, 24(11): 2667-2677.
- AMARE A T, SCHUBERT K O, KLINGLER-HOFFMANN M, et al., 2017. The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases: a systematic review of genome wide and candidate gene studies[J]. *Transl Psychiatry*, 7(1): e1007.
- BEECH R D, LOWTHERT L, LEFFERT J J, et al., 2010. Increased peripheral blood expression of electron transport chain genes in bipolar depression[J]. *Bipolar Disord*, 12(8): 813-824.
- BEHZADI P, RANJBAR R, 2019. DNA microarray technology and bioinformatic web services[J]. *Acta Microbiol Immunol Hung*, 66(1): 19-30.
- BOOTH F W, ROBERTS C K, LAYE M J, 2012. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases[J]. *Compr Physiol*, 2(2): 1143-1211.
- BUTTNER P, MOSIG S, LECHTERMANN A, et al., 2007. Exercise affects the gene expression profiles of human white blood cells[J]. *J Appl Physiol* (1985), 102(1): 26-36.
- COFFEY V G, HAWLEY J A, 2017. Concurrent exercise training: do opposites distract?[J]. *J Physiol*, 595(9): 2883-2896.
- DAI Z, LI Q, YANG G, et al., 2019. Using literature-based discovery to identify candidate genes for the interaction between myocardial infarction and depression[J]. *BMC Med Genet*, 20(1): 104.
- DUAN D, YANG X, YA T, et al., 2014. Hippocampal gene expression in a rat model of depression after electroacupuncture at the Baihui and Yintang acupoints[J]. *Neural Regen Res*, 9(1): 76-83.
- DUAN D M, DONG X, TU Y, et al., 2016. A microarray study of chronic unpredictable mild stress rat blood serum with electroacupuncture intervention[J]. *Neurosci Lett*, 627: 160-167.
- FOO J C, TRAUTMANN N, STICHT C, et al., 2019. Longitudinal transcriptome-wide gene expression analysis of sleep deprivation treatment shows involvement of circadian genes and immune pathways[J]. *Transl Psychiatry*, doi:10.1101/628172.
- GENG R, LI Z, YU S, et al., 2020. Weighted gene co-expression network analysis identifies specific modules and hub genes related to subsyndromal symptomatic depression[J]. *World J Biol Psychiatry*, 21(2): 102-110.
- HALADA P, DONICOVA V, PRAZNOVEC I, et al., 2019. Depression, anxiety in ovarian cancer patient[J]. *Ceska Gynecol*, 84(4): 309-317.
- HUNSBERGER J G, NEWTON S S, BENNETT A H, et al., 2007. Antidepressant actions of the exercise-regulated gene VGF[J]. *Nat Med*, 13(12): 1476-1482.
- IYALOMHE O, CHEN Y, ALLARD J, et al., 2015. A standardized randomized 6-month aerobic exercise-training down-regulated pro-inflammatory genes, but up-regulated anti-inflammatory, neuron survival and axon growth-related genes[J]. *Exp Gerontol*, 69: 159-169.
- JIANG G, MA Y, AN T, et al., 2017. Relationships of circular RNA with diabetes and depression[J]. *Sci Rep*, 7(1): 7285.
- JUNGKE P, OSTROW G, LI J L, et al., 2011. Profiling of hypothalamic and hippocampal gene expression in chronically stressed rats treated with St. John's wort extract (STW 3-VI) and fluoxetine[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 213(4): 757-772.
- KANEKO T, KANAZAWA T, NISHIGUCHI M, et al., 2015. Microarray analysis of human blood during electroconvulsive therapy[J]. *J ECT*, 31(4): 234-237.
- KHATOON F, PRASAD K, KUMAR V, 2020. Neurological manifestations of COVID-19: available evidences and a new paradigm[J]. *J Neurovirol*, 26(5): 619-630.
- KILLOY K M, HARLAN B A, PEHAR M, et al., 2020. FABP7 upregulation induces a neurotoxic phenotype in astrocytes[J]. *Glia*, 68(12): 2693-2704.
- KIM T K, LEE J E, KIM J E, et al., 2016. G9a-mediated regulation of OXT and AVP expression in the basolateral amygdala mediates

- stress-induced lasting behavioral depression and its reversal by exercise[J]. *Mol Neurobiol*, 53(5): 2843-2856.
- KLEMPAN T A, SEQUEIRA A, CANETTI L, et al., 2009. Altered expression of genes involved in ATP biosynthesis and GABAergic neurotransmission in the ventral prefrontal cortex of suicides with and without major depression[J]. *Mol Psychiatry*, 14(2): 175-189.
- KOH S, MAGID R, CHUNG H, et al., 2007. Depressive behavior and selective down-regulation of serotonin receptor expression after early-life seizures: Reversal by environmental enrichment[J]. *Epilepsy Behav*, 10(1): 26-31.
- KURU K, NIRANJAN M, TUNCA Y, et al., 2014. Biomedical visual data analysis to build an intelligent diagnostic decision support system in medical genetics[J]. *Artif Intell Med*, 62(2): 105-118.
- LANDSMAN A, AIDELMAN R, SMITH Y, et al., 2017. Distinctive gene expression profile in women with history of postpartum depression[J]. *Genomics*, 109(1): 1-8.
- LEHNIG A C, STANFORD K I, 2018. Exercise-induced adaptations to white and brown adipose tissue[J]. *J Exp Biol*, doi: 10.1242/jeb.161570.
- LI M, SU S, CAI W, et al., 2020. Differentially expressed genes in the brain of aging mice with cognitive alteration and depression-and anxiety-like behaviors[J]. *Front Cell Dev Biol*, doi: 10.3389/fcell.2020.00814.
- LIMA-OJEDA J M, RUPPRECHT R, BAGHAI T C, 2018. Neurobiology of depression: A neurodevelopmental approach[J]. *World J Biol Psychiatry*, 19(5): 349-359.
- MAFFIOLETTI E, CATTANEO A, ROSSO G, et al., 2016. Peripheral whole blood microRNA alterations in major depression and bipolar disorder[J]. *J Affect Disord*, 200: 250-258.
- MALBERG J E, MONTEGGIA L M, 2008. VGF, a new player in antidepressant action?[J]. *Sci Signal*, 1(18): e19.
- MUZIO L, BRAMBILLA V, CALCATERRA L, et al., 2016. Increased neuroplasticity and hippocampal microglia activation in a mice model of rapid antidepressant treatment[J]. *Behav Brain Res*, 311: 392-402.
- NI H, XU M, ZHAN G L, et al., 2018. The GWAS risk genes for depression may be actively involved in Alzheimer's Disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 64(4): 1149-1161.
- OLIVIER J D, AKERUD H, SKALKIDOU A, et al., 2014. The effects of antenatal depression and antidepressant treatment on placental gene expression[J]. *Front Cell Neurosci*, doi:10.3389/fncel.2014.00465.
- OROZCO-SOLIS R, MONTELLIER E, AGUILAR-ARNAL L, et al., 2017. A circadian genomic signature common to ketamine and sleep deprivation in the anterior cingulate cortex[J]. *Biol Psychiatry*, 82(5): 351-360.
- ORSETTI M, DI BRISCO F, CANONICO P L, et al., 2008. Gene regulation in the frontal cortex of rats exposed to the chronic mild stress paradigm, an animal model of human depression[J]. *Eur J Neurosci*, 27(8): 2156-2164.
- ORSETTI M, DI BRISCO F, RINALDI M, et al., 2009. Some molecular effectors of antidepressant action of quetiapine revealed by DNA microarray in the frontal cortex of anhedonic rats[J]. *Pharmacogenomics*, 19(8): 600-612.
- RADOM-AIZIK S, HAYEK S, SHAHAR I, et al., 2005. Effects of aerobic training on gene expression in skeletal muscle of elderly men[J]. *Med Sci Sports Exer*, 37(10): 1680-1696.
- RADOM-AIZIK S, ZALDIVAR F J, LEU S Y, et al., 2008. Effects of 30 min of aerobic exercise on gene expression in human neutrophils[J]. *J Appl Physiol* (1985), 104(1): 236-243.
- RONN T, VOLKOV P, TORNERG A, et al., 2014. Extensive changes in the transcriptional profile of human adipose tissue including genes involved in oxidative phosphorylation after a 6-month exercise intervention[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 211(1): 188-200.
- SAIA-CEREDA V M, CASSOLI J S, MARTINS-DE-SOUZA D, et al., 2017. Psychiatric disorders biochemical pathways unraveled by human brain proteomics [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 267(1): 3-17.
- SAKAIDA M, SUKENO M, IMOTO Y, et al., 2013. Electroconvulsive seizure-induced changes in gene expression in the mouse hypothalamic paraventricular nucleus[J]. *J Psychopharmacol*, 27(11): 1058-1069.
- SCARPA J R, JIANG P, GAO V D, et al., 2018. Cross-species systems analysis identifies gene networks differentially altered by sleep loss and depression[J]. *Sci Adv*, 4(7): t1294.
- SENEY M L, HUO Z, CAHILL K, et al., 2018. Opposite molecular signatures of depression in men and women[J]. *Biol Psychiatry*, 84(1): 18-27.
- SEQUEIRA A, KLEMPAN T, CANETTI L, et al., 2007. Patterns of gene expression in the limbic system of suicides with and without major depression[J]. *Mol Psychiatry*, 12(7): 640-655.
- SHAH S, MOHAMMAD D, QURESHI M, et al., 2021. Prevalence, psychological responses and associated correlates of depression, anxiety and stress in a global population, during the Coronavirus Disease (COVID-19) pandemic[J]. *Community Ment Health J*, 57(1): 101-110.
- SILLABER I, PANHUYSSEN M, HENNIGER M S, et al., 2008. Profiling of behavioral changes and hippocampal gene expression in mice chronically treated with the SSRI paroxetine[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 200(4): 557-572.
- URIGUEN L, ARTETA D, DIEZ-ALARCIA R, et al., 2008. Gene expression patterns in brain cortex of three different animal models of depression[J]. *Genes Brain Behav*, 7(6): 649-658.
- VAN DEN HOVE D L, JAKOB S B, Schraut K G, et al., 2011. Differential effects of prenatal stress in 5-Htt deficient mice: Towards molecular mechanisms of gene x environment interactions[J]. *PLoS One*, 6(8): e22715.
- WERNER T, 2008. Bioinformatics applications for pathway analysis of microarray data[J]. *Curr Opin Biotechnol*, 19(1): 50-54.
- WIDMANN M, NIESS A M, MUNZ B, 2019. Physical exercise and epigenetic modifications in skeletal muscle[J]. *Sports Med*, 49(4): 509-523.
- YAMAWAKI Y, YOSHIOKA N, NOZAKI K, et al., 2018. Sodium butyrate abolishes lipopolysaccharide-induced depression-like behaviors and hippocampal microglial activation in mice[J]. *Brain Res*, 1680: 13-38.
- YAO C, HE F, LIU L, et al., 2018. Sublytic C5b-9 induces glomerular mesangial cell apoptosis through miR-3546/SOX4/survivin axis in rat Thy-1 nephritis[J]. *Cell Physiol Biochem*, 49(5): 1898-1917.
- YI Y, LIU Y, WU K, et al., 2019. The core genes involved in the promotion of depression in patients with ovarian cancer[J]. *Oncol Lett*, 18(6): 5995-6007.

(收稿日期:2021-06-25; 修订日期:2023-01-17; 编辑:高天艾)