

基于网络毒理学和分子对接技术探究天南星神经毒性作用机制[※]

田霖煊 杨沁媛 陶俊彦[▲]

摘要 **目的:**基于网络毒理学及分子对接技术分析天南星神经毒性的作用机制。**方法:**应用中药系统药理数据库(TCMSP)搜索天南星的活性成分,通过比较基因组学毒理数据库(CTD),筛选天南星的有效毒性成分,采用Swiss Targets Prediction数据库获得有效毒性成分的3D结构和毒性靶点,接着运用Cytoscape软件构建天南星的毒性成分、靶点和信号通路的关系网络和其Mcode插件筛选网络中的核心靶点,之后利用Metascape数据库进行基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析,再利用Discovery Studio 2019软件对核心毒性化合物和核心作用靶点进行分子对接和可视化,最后通过文献分析进一步验证毒性成分和靶点。**结果:**得到天南星有效毒性成分6种,作用靶点353个,核心靶点57个,GO细胞组分238条,分子功能245条,生物学途径2385条,KEGG信号通路40条,核心毒性成分1-乙酰- β -咔啉与核心毒性靶点结合良好。**结论:**天南星的主要毒性成分为1-乙酰- β -咔啉,神经活性配体受体相互作用信号通路参与了天南星的神经毒性作用,ADRA2A受体可能是天南星发挥神经毒性的核心作用靶点,研究结果可为探究天南星的毒性机制提供新的思路。

关键词 网络毒理学;分子对接;天南星;神经毒性

天南星科属单子叶植物,全球计有115属2100种,我国有35属206种,南北各省皆有分布,其中以云南省分布最为广泛^[1],可为药用、食用和观赏植物^[2]。天南星作为传统中药,广泛用于治疗面神经麻痹、半身不遂、小儿惊风、破伤风、癫痫及各种疮肿毒等^[3]。天南星具有强烈的毒性,《本草纲目》很早就将天南星与海芋、魔芋列为大毒,2015年版《中国药典》也将其列为42种“有毒”中药之一。天南星的不良反应主要表现为对口腔、喉头、消化道、皮肤黏膜有强烈的刺激性,人误服后会出现喉头肿胀、疼痛、失音、流涎、痉挛、呼吸困难,甚至窒息而死^[4],近年来偶有误食天南星而导致神经损伤的报道^[5],但其具体的分子机制不详。

网络毒理学(network toxicology)是由刘昌孝院士首次提出^[6],是基于网络模型的构建、疾病靶点的数据挖掘和药物对机体毒性作用机制分析的一门学科。

其对于成分复杂的单味中药或中药复方的致毒机理意义重大。目前,关于天南星毒性成分和毒性机制的研究主要集中在“单成分”“单通路”和“单靶点”,缺乏整体的和系统的“多靶点”“多通路”研究。网络毒理学的应用为毒理学研究方法的发展提供了全新的思路,使得从整体角度对天南星的毒性机理进行分析和预测变为可能。本研究从全新的角度阐述天南星的毒性作用机制,研究结果可为天南星的毒性机制研究提供一定的理论依据。

1 方法

1.1 天南星有效毒性成分的筛选 TCMSP数据库(<https://old.tcmssp-e.com/tcmssp.php>)是基于系统药理学研究方法,包含了药物代谢动力学,药物化学和药物-靶标蛋白网络-疾病网络的中药系统药理学数据库分析平台^[7]。CTD数据库(<https://ctdbase.org/>)是第一个为全世界研究人员提供了多种毒物信息的数据库。

以天南星为关键词在TCMSP数据库中搜索其活性成分,并设置口服生物利用度(oral bioavailability, OB)≥30%和类药性(drug like, DL)>0.1,获得天南星

※基金项目 国家自然科学基金地区项目(No.22166014)

▲通信作者 陶俊彦,男,医学博士,讲师。研究方向:新型环境污染对生物体的毒性效应及机制研究。E-mail: junyanwu@163.com

•作者单位 贵州医科大学公共卫生与健康学院、环境污染与疾病防控教育部重点实验室(贵州 贵安 561113)

的有效成分,然后通过CTD数据库将TCMSP筛选出的有效成分进行查询,获得天南星的有效毒性成分。

1.2 天南星有效毒性成分靶点的获取 有机小分子生物活性数据数据库 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 是美国国立卫生研究院 (National Institutes of Health, NIH) 研发的数据库。该数据库收集了化学成分的化学结构,标识符,化学和物理性质等许多信息。Swiss Targets Prediction 基于与已知化合物的二维和三维结构的相似性来预测化合物的靶标,以评估预测正确的可能性,还可对不同物种之间的同源性映射进行预测,并提供正确可能性得分。

将得到的有效毒性成分导入 PubChem 数据库从而获得有效毒性成分的 3D 结构,并将 3D 结构输入 Swiss Targets Prediction 数据库 (<http://swisstargetprediction.ch/>),设置物种为人类,得到毒性靶点。

1.3 天南星有效毒性成分-靶点网络的构建 Cytoscape 源自系统生物学,用于将生物分子交互网络与高通量基因表达数据整合在一起,其最强大的功能是用于大规模蛋白质-蛋白质相互作用、蛋白质-DNA 和遗传交互作用的分析。通过 Cytoscape 可在可视化下将生物网络与基因信息联系在一起。

获得天南星的有效成分及相应毒性靶点等信息后,运用 Cytoscape 3.8.2 软件构建“天南星核心毒性成分-毒性靶点”可视网络关系图,并计算各成分的度值,为分子对接筛选出最重要的核心毒性成分。

1.4 天南星毒性靶点 PPI 网络的构建及核心靶点的筛选 通过蛋白质相互作用数据库 String (<https://string-db.org/>),可搜索已知蛋白质和预测蛋白质之间的相互作用。Mcode (Molecular Complex Detection) 是 Cytoscape 软件中的一个插件,其可根据边和节点的关系,在网络中抓取出最关键的子网络和基因。

将天南星的毒性靶点导入 String 数据库,选择物种为人,设置最低作用评分为 0.4,隐藏无链接的靶点,获得毒性靶点蛋白网络关系互作图,保存为 TSV 格式,导入 Cytoscape 3.8.2,获得 PPI 网络。然后利用 Mcode 插件,对 PPI 网络进行分组,并对这些组团进行评分,选取评分最高的组团,抓取到网络中的关键靶点,并根据其度值设置靶点大小颜色,度值越高,靶点越大,颜色越深。

1.5 GO 生物过程与 KEGG 代谢通路富集分析 基因富集分析数据库 Metascape (<https://metascape.org/gp/>) 集合了四十多个生物信息数据库,主要包含生物

通路富集分析,蛋白质相互作用网络结构分析以及丰富的基因注释功能。基因本体 (Gene Ontology, GO) 富集分析分为三大类:分子生物学功能 (Molecular Function, MF)、生物学过程 (Biological Process, BP) 和细胞学组分 (Cellular Components, CC),通过这三个功能大类,对一个基因的功能进行多方面的限定和描述。京都基因和基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 信号通路富集分析数据库是一个整合了基因组、化学和系统功能信息的综合数据库,可将基因组信息和基因功能联系起来,揭示生命现象的遗传与化学基础。

将核心靶点导入 Metascape 数据库,通过输入靶点名称列表并限定物种为人,进行 GO 和 KEGG 富集分析,设置条件为 $P < 0.05$ 、最小富集值为 1.5,并对其生物过程和代谢通路进行可视化,分析天南星发挥毒性参与的信号通路并探讨其可能的作用机制。

1.6 构建生物富集通路-靶点网络 运用 Cytoscape 3.8.2 软件,分析 1.5 中得到的 KEGG 代谢通路,根据 Count 值大小取排名前 10 的通路,将其与毒性作用靶点进行关联,构建毒性靶点-生物富集通路网络。

1.7 分子对接 药物发现与生物大分子计算模拟软件 (Discovery Studio) 是专业的生命科学分子模拟软件,主要应用于蛋白质、抗体结构功能研究。

根据天南星有效毒性成分-靶点网络选取核心毒性成分,作为分子对接的配体,从天南星毒性靶点 PPI 网络中选取度值排名前 9 位的核心靶点作为分子对接的受体。将核心毒性成分输入 Pubchem 数据库以 SDF 格式保存其 3D 结构。将核心毒性靶点的 CAS 号输入 PDB 数据库,设置物种为人,优化分辨率为 0-3.0Å,下载 3D 结构。使用 Discovery Studio 2019 将受体进行加氢、去水、模拟缺失环状区域,并预测结合口袋;将配体进行加氢,计算其同分异构体。利用 CDOCKER 模式预测核心化合物与核心靶点的潜在结合模式,计算 CDOCKER 相互作用能值,CDOCKER 相互作用能越高,表示配体与靶蛋白的结合能力越强^[8]。本研究具体流程见图 1。

2 结果

2.1 天南星有效毒性成分筛选 通过 TCMSP 数据库共搜索到 123 种成分,设置 $OB \geq 30\%$ 和 $DL > 0.1$ 筛选得到有效成分 19 种,将 19 种有效成分与 CTD 数据库

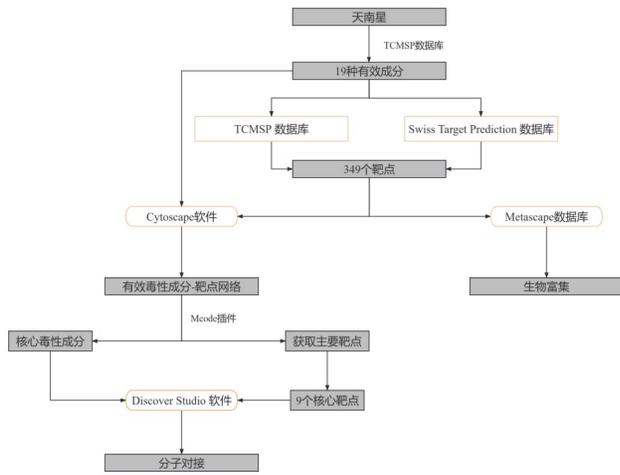


图1 天南星毒性预测流程图

进行比对得到6种有效毒性成分:异油酸、亚油酸甲酯、1-乙酰基-β-咔啉、β-谷甾醇、豆甾醇、石竹烯氧化物。见表1。

表1 天南星毒性化合物基本信息

编号	化合物	分子式	CAS号	OB(%)	DL
TNX1	异油酸	C ₁₈ H ₃₄ O ₂	3386-63-8	33.13	0.14
TNX2	亚油酸甲酯	C ₁₉ H ₃₄ O ₂	112-63-0	41.93	0.17
TNX3	1-乙酰基-β-咔啉	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O	50892-83-6	67.12	0.13
TNX4	β-谷甾醇	C ₂₉ H ₅₀ O	83-46-5	36.91	0.75
TNX5	豆甾醇	C ₂₉ H ₄₈ O	83-48-7	43.83	0.76
TNX6	石竹烯氧化物	C ₁₅ H ₂₄ O	1139-30-6	32.67	0.13

2.2 构建有效毒性成分-靶点网络 使用 Swiss Target Prediction 数据库预测和筛选作用靶点,同时利用 Cytoscape 3.8.2 软件进行网络构建,所得网络共 359 个节点,602 条边,其中天南星的有效毒性成分由蓝色菱形表示,作用靶点由黄色椭圆形表示。其中度值较高的有效毒性成分包括 1-乙酰基-β-咔啉、β-谷甾醇、豆甾醇。见图2。

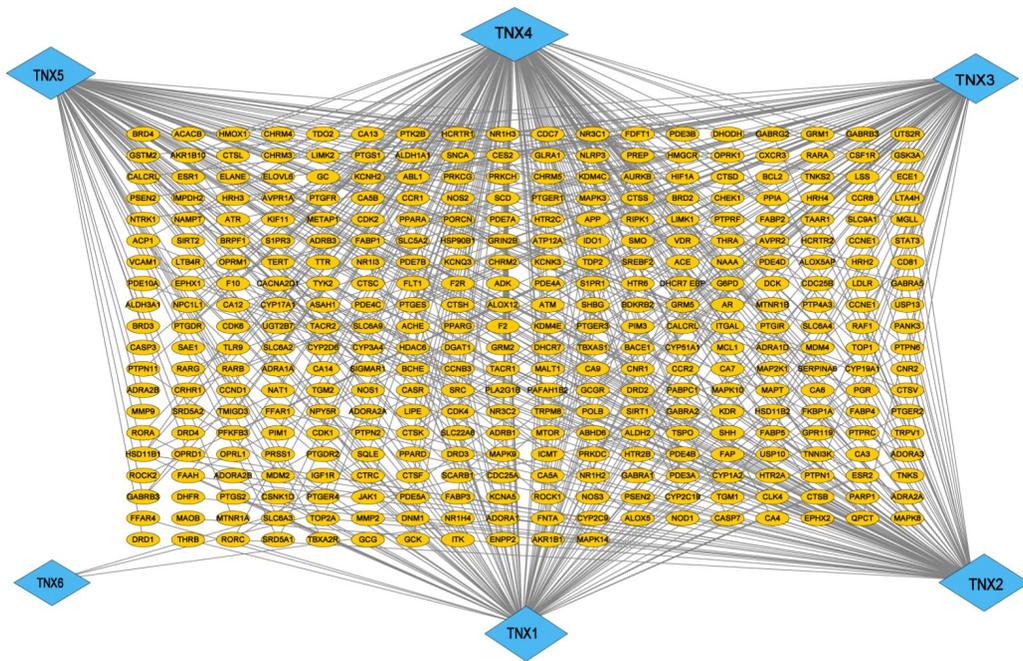


图2 天南星毒性成分-靶点网络图

2.3 天南星毒性靶点PPI网络的构建及核心靶点的筛选 构建天南星核心毒性靶点PPI网络,共57个节点,915条边,图中颜色越深,表示节点度值越高。度值排名前9位的靶点排序依次为 APP、BDKRB2、CASR、ADORA1、ADORA3、ADRA2A、ADRA2B、CNR1、AVPR1A。见图3。

2.4 GO生物学过程与KEGG代谢通路富集分析 将核心靶点输入 Metascope 数据库进行GO生物学分

析,其中CC占比8.30%,BP占比83.16%,MF占比8.54%,其富集的生物学过程主要是G蛋白偶联血清素受体、神经细胞突触受体活性、细胞钙离子内稳态等生物活性(见图4A)。筛选出Count值前十的代谢通路主要涉及炎症,离子信号,细胞凋亡,神经突触等代谢通路(见图4B)。

2.5 构建生物富集通路-靶点网络 将2.4中排名前10位的KEGG信号通路(见表2),导入Cytoscape 3.8.2

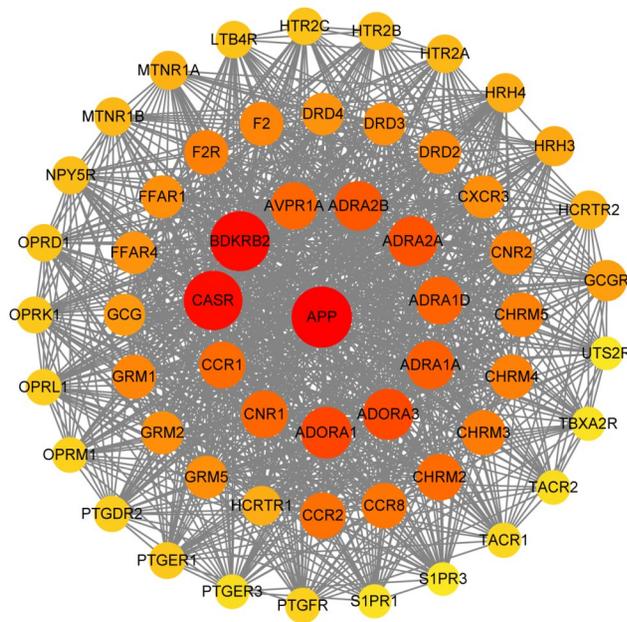


图3 天南星毒性核心靶点图

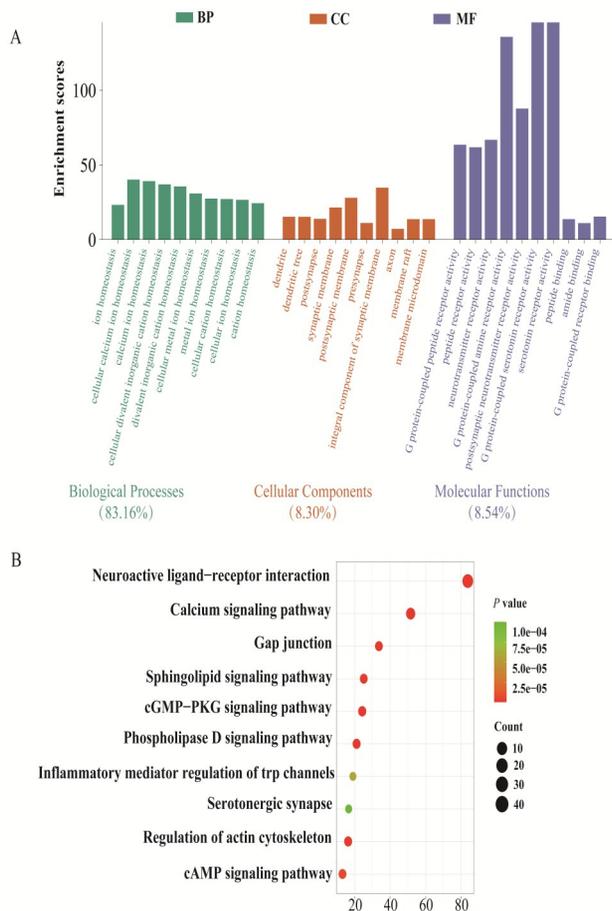


图4 GO生物学过程与KEGG代谢通路富集分析图

(Neuroactive ligand-receptor interaction), 其含有47个重要靶点。红色V形代表富集通路, 黄色椭圆表示相关靶点。见图5。

表2 排名前10位的KEGG信号通路

通路名称	P值	基因数
Neuroactive ligand-receptor interaction	3.02606E-86	47
Calcium signaling pathway	4.9069E-28	19
cGMP-PKG signaling pathway	1.3761E-09	8
Phospholipase D signaling pathway	4.13407E-08	7
Regulation of actin cytoskeleton	2.38376E-07	7
Sphingolipid signaling pathway	1.45095E-07	6
Gap junction	2.50013E-08	6
cAMP signaling pathway	6.44446E-06	6
inflammatory mediator regulation of trp channels	5.96355E-05	4
Serotonergic synapse	0.000100694	4

2.6 天南星毒性成分和毒性靶点的分子对接

选择天南星的核心毒性成分(1-乙酰基-β-咔啉)作为配体, 核心毒性靶点 (APP、BDKRB2、CASR、ADORA1、ADORA3、ADRA2A、ADRA2B、CNR1、AVPR1A)作为受体进行分子对接可视化。利用 Discovery Studio 2019对受体蛋白进行活性对接口袋的预测, 记录活性对接口袋如下: APP (X轴: 25.734109, Y轴: -35.938035, Z轴: 31.188924)、BDKRB2 (X轴: 106.358926, Y轴: -96.219292, Z轴: 113.883499)、ADORA1 (X轴: 101.990773, Y轴: 80.807354, Z轴: 90.705972)、ADORA3 (X轴: 19.903953, Y轴: 1.018343, Z轴: -19.830036)、ADRA2A (X轴: 0.134400, Y轴: -7.362596, Z轴: -19.830036)、ADRA2B (X轴: 111.956126, Y轴: 100.000642, Z轴: 105.612612)、CNR1 (X轴: 22.281918, Y轴: 0.883720, Z轴: -8.921040)、AVPR1A (X轴: 35.960270, Y轴: 52.669794, Z轴: 31.569711)、CASR (X轴: 162.200417, Y轴: 162.156925, Z轴: 221.636717)。结果显示, 1-乙酰基-β-咔啉能在预测的活性对接口袋中与核心毒性靶点紧密结合, 其CDOCKER相互作用能见表3。观察1-乙酰基-β-咔啉与核心毒性靶点分子对接图(见图6)发现, 1-乙酰基-β-咔啉分子可通过氢键、烷基等与核心毒性靶点蛋白的氨基酸残基结合。

3 讨论

网络药理学通过建立药物-靶点、疾病-靶点之间

构建生物富集通路-靶点网络, 网络中排名第一的信号通路是神经活性配体-受体相互作用信号通路

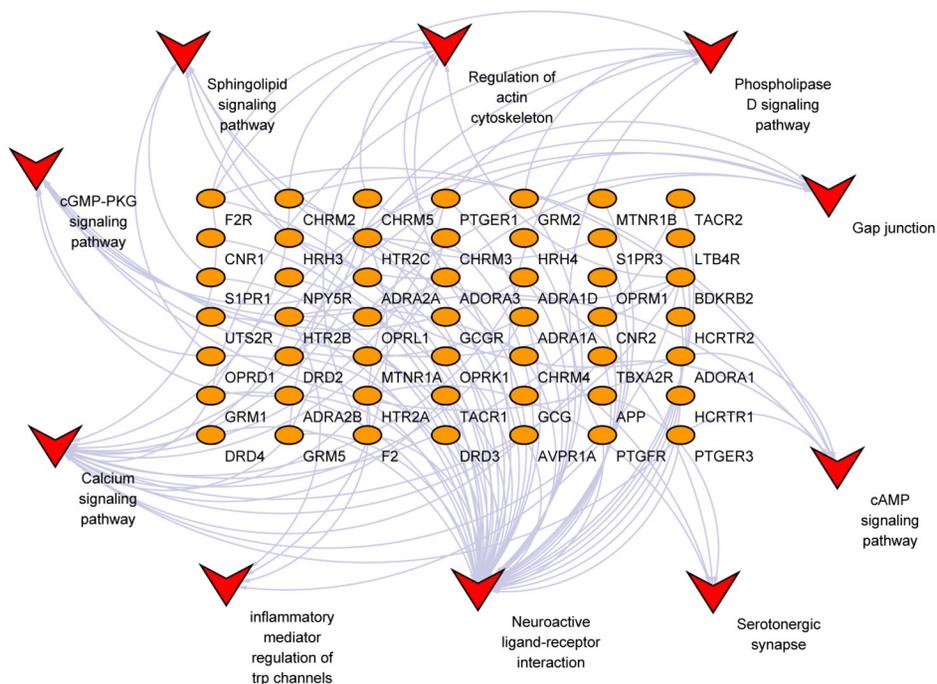


图5 KEGG通路富集靶点图

表3 毒性靶点与1-乙酰-β-咔啉CDOCKER相互作用能

毒性靶点基因	PDB ID	CDOCKER相互作用能(KJ/mol)
APP	3PMR	22.491
BDKRB2	7F20	23.311
ADORA1	6D9H	23.640
ADORA3	7BBJ	25.272
ADRA2A	6KUX	26.235
ADRA2B	6K41	20.562
CNR1	5U09	12.438
AVPR1A	1YTV	28.485
CASR	7DTV	27.699

的关系预测模型可分析药物在各网络模块中与特定节点之间的相互作用,但并不能全面且准确地体现药物的毒性靶点^[9]。而网络毒理学主要通过CTD数据库挖掘药物的毒性信息并预测其毒性靶点,从而预测药物的毒性成分^[10],可为研究药物的毒性成分和作用靶点提供一定的科学依据。

本研究通过CTD数据库比对毒性成分,预测毒性靶点,得到天南星的主要毒性成分为异油酸、亚油酸甲酯、1-乙酰基-β-咔啉、β-谷甾醇、豆甾醇和石竹烯氧化物;并获得潜在的毒性靶点353个,这些毒性靶点主要富集在1-乙酰基-β-咔啉、β-谷甾醇和豆甾

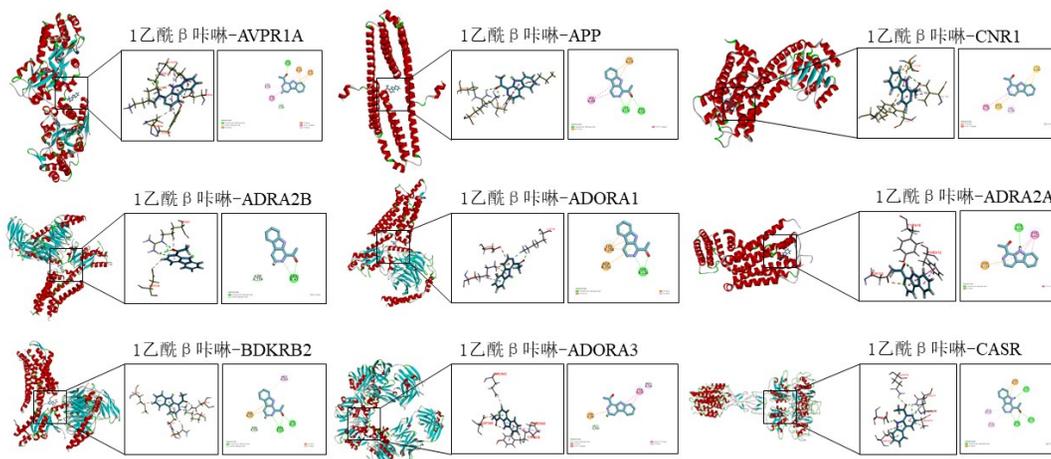


图6 毒性靶点与1-乙酰-β-咔啉分子对接模式图

醇。研究^[11]表明,β-咔琳衍生物具有抗血小板聚集、抗病毒、抗寄生虫、抗癌和抗肿瘤等生物学特性,然而,近期研究却发现1-(4-甲氧基)苯基-9-丁基-β-咔琳可损伤秀丽隐杆线虫的化学感应神经元,具有神经毒性效应^[12]。天南星的另外两种毒性成分β-谷甾醇和豆甾醇属于植物甾醇类,在抗氧化、抗高血脂、抗炎、免疫调节、抗肿瘤等方面起重要作用,毒性报道相对少见^[13]。因此,笔者认为天南星的毒性作用可能主要与1-乙酰基-β-咔琳有关,其可能是天南星神经毒性的主要物质基础。

本次研究中获取了天南星 57 个核心毒性靶点,其中度值较高的靶点依次为 APP、BDKRB2、CASR、ADORA1、ADORA3、ADRA2A、ADRA2B、CNR1、AVPR1A。淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)是一种主要存在于神经元中的跨膜蛋白,β分泌酶可通过切割 APP 形成β-淀粉样蛋白肽斑块,从而诱导阿尔茨海默病的产生^[14]。缓激肽受体 B2(bradykinin receptor B2, BDKRB2)是广泛存在于神经元和平滑肌组织中的一种蛋白质编码基因^[15],研究报道其与脑水肿这一病理改变密切相关^[16]。钙感受器(Calcium-sensing receptor, CASR)可感知细胞内外钙离子浓度的改变,其在维持钙稳态中起关键作用^[17]。大麻受体 1(cannabinoid receptor 1, CNR1)是一种内源性大麻素(Endogenous Cannabinoids, eCBs)的 G 蛋白偶联受体,在食物摄入、记忆力减退、胃肠动力、动态活动、焦虑、慢性疼痛等方面起重要作用^[18]。腺苷受体(Adenosine receptors, ADORA)家族在循环血流、免疫功能、疼痛调节和睡眠障碍等许多生物学功能中起着重要作用,据报道其也与炎症性疾病和神经退行性疾病有关^[19]。肾上腺素受体(adrenergic receptor, ADRA)家族是一种肾上腺素能受体,可参与调节神经系统肾上腺素能神经元神经递质的释放。其中,ADRA2A 与小儿注意力缺陷多动症密切相关^[20]。以上研究表明,天南星的核心毒性靶点主要与神经元损伤、钙离子通道异常和神经递质释放改变有关,提示这些核心毒性靶点可能介导了天南星的神经毒性作用。

天南星的 GO 生物学过程和 KEGG 信号通路发现,其 GO 生物学过程主要包括突触膜(synaptic membrane)、血清素受体活性(serotonin receptor activity)、细胞钙离子稳态(cellular calcium ion homeostasis)等。研究表明,突触参与神经递质的合成和储存,是执行

大脑活动的功能单位^[21],其功能异常可诱导认知、精神和运动障碍^[22];血清素受体主要存在于中枢和周围神经系统,可介导“兴奋性”和“抑制性”的神经递质传递,参与调节适应性行为^[23];细胞内游离钙离子在大脑中起信号传导作用,当细胞钙离子调节系统受到损伤时,会导致钙离子依赖性突触功能障碍和神经元死亡。天南星 KEGG 富集的信号通路主要包括神经活性配体-受体相互作用信号通路(Neuroactive ligand-receptor interaction)、钙信号通路(Calcium signaling pathway)和含血清素的神经突触(Serotonergic synapse)等。神经活性配体-受体相互作用信号通路与神经功能紧密相关^[24]。神经细胞内受体具有结合转录因子和调节基因表达的能力,神经活性配体通过与神经细胞内受体结合来调控神经元功能^[25],因此影响此信号通路会导致记忆功能的下降^[26]。当大脑损伤时,兴奋性神经递质过度释放,突触后膜持续性兴奋,钙信号通路异常,导致大量钙离子内流,最终引起神经细胞的凋亡^[27];血清素是一种单胺类神经递质,可通过转运体作用于神经元从而影响学习记忆、情绪和运动功能等生理功能^[28]。进一步分析发现,核心基因 BDKRB2、CNR1、ADORA 家族、ADRA 家族主要富集在神经活性配体-受体相互作用信号通路上,提示神经活性配体-受体相互作用信号通路可能是天南星发挥神经毒性作用的主要通路。

为进一步探究天南星主要的毒性成分1-乙酰基-β-咔琳与核心靶点 APP、BDKRB2、CASR、ADORA1、ADORA3、ADRA2A、ADRA2B、CNR1、AVPR1A 的结合模式,将1-乙酰基-β-咔琳与核心靶点进行分子对接,结果显示1-乙酰基-β-咔琳可通过氢键、烷基等与这些核心靶点的氨基酸残基紧密结合,通过 CDOCKER 半柔性对接发现1-乙酰基-β-咔琳分子与 ADRA 家族的 CDOCKER 相互作用能较高,其中 ADRA2A 是其家族中相互作用能最高的分子,而研究表明 ADRA2A 可调节大脑皮质的兴奋性^[29],其异常表达与注意力缺陷/多动障碍等神经相关性疾病有关。基于以上研究,笔者推测1-乙酰基-β-咔琳可能通过作用于 ADRA2A 受体介导天南星的神经毒性效应。

综上所述,本研究采用网络毒理学的方法,对天南星的神经毒性机制进行了初步的探讨。天南星的主要毒性成分为1-乙酰基-β-咔琳,神经活性配体受体相互作用信号通路参与了天南星的神经毒性作用,ADRA2A 受体可能是天南星发挥神经毒性的核心作

用靶点,其具体的毒性作用机制还需进一步验证。

参考文献

- [1]梁 翱,司马永康,张 翔,等. 中国天南星科特有种地理分布研究[J]. 中国野生植物资源, 2019, 38(6): 77-85.
- [2]黄威廉. 天南星科植物族属分类及地理分布[J]. 贵州科学, 2014, 32(1): 1-9.
- [3]徐寒冰,张靖宜,孙铭君. 中草药天南星的研究进展[J]. 山东畜牧兽医, 2020, 41(11): 67-68.
- [4]滕臣刚. 一起有毒植物引起的食物中毒调查[J]. 江苏预防医学, 2005, 16(3): 45.
- [5]邵维增,刘表球. 天南星中毒引致神经智力发育障碍一例[J]. 新医药学杂志, 1973(9): 9.
- [6]范晓辉,赵筱萍,金烨成,等. 论建立网络毒理学及中药网络毒理学研究思路[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(21): 2920-2922.
- [7]汝锦龙. 中药系统药理学数据库和分析平台的构建和应用[D]. 咸阳:西北农林科技大学, 2015.
- [8]王志强,宫彩霞,李振彬. 基于网络药理学和分子对接技术探讨雷公藤卵巢毒性的机制[J]. 浙江大学学报(医学版), 2022, 51(1): 62-72.
- [9]黄 洪,熊万娜,汤小军,等. 基于网络毒理学和分子对接筛选何首乌致肝毒性成分和CYP450抑制剂[J]. 基因组学与应用生物学, 2021, 40(Z2): 2863-2873.
- [10]杨 雪,刘传鑫,袁付丽,等. 基于网络毒理学商陆致大鼠肾损伤作用机制研究[J]. 中草药, 2019, 50(20): 4974-4984.
- [11]刘 浏. β -咪啉衍生物的合成及其抗肿瘤活性研究[D]. 长沙:湖南师范大学, 2011.
- [12]巩月红,文丽梅,陈 蓓,等. 基于秀丽隐杆线虫模型的去氢骆驼蓬碱衍生物1-(4-甲氧基)苯基-9-丁基- β -咪啉神经毒性效应[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2021, 35(6): 444-450.
- [13]刘威良,姬 昱,黄艾祥. β -谷甾醇的研究及开发进展[J]. 农产品加工, 2019(1): 77-79.
- [14]ANTOINE G, JOËL R, FRANCIS GABRIEL B, et al. Base editing strategy for insertion of the A673T mutation in the APP gene to prevent the development of AD *in vitro*[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2021, 24.
- [15]MA J, WANG D, WARD D, et al. Structure and chromosomal localization of the gene (BDKRB2) encoding human bradykinin B2 receptor[J]. Genomics, 1994, 23(2): 362-369.
- [16]ZAUSINGER S. Bradykinin receptor antagonists in cerebral ischemia and trauma[J]. IDrugs, 2003, 6(10): 970-975.
- [17]BAI M, QUINN S, TRIVEDI S, et al. Expression and characterization of inactivating and activating mutations in the human Ca²⁺-sensing receptor[J]. J Biol Chem, 1996, 271(32): 19537-79545.
- [18]ODDI S, DAINESE E, SANDIFORD S, et al. Effects of palmitoylation of Cys (415) in helix 8 of the CB(1) cannabinoid receptor on membrane localization and signalling[J]. Br J Pharmacol, 2012, 165(8): 2635-2651.
- [19]ZHANG Y, DENG P, RUAN Y, et al. Dopamine D1-like receptors depress excitatory synaptic transmissions in striatal neurons after transient forebrain ischemia[J]. Stroke, 2008, 39(8): 2370-2376.
- [20]WANG B, WANG Y, ZHOU R, et al. Possible association of the alpha-2A adrenergic receptor gene (ADRA2A) with symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2006, 141B(2): 130-134.
- [21]ANDO S, TANAKA Y, WAKI H, et al. Synaptic functions and synaptic membrane lipids in the aging brain[J]. World Rev Nutr Diet, 2001, 88: 53-57.
- [22]MARIA I, CONNOR S, ELLEN S, et al. Disposition of proteins and lipids in synaptic membrane compartments is altered in Q175/Q7 huntington's disease mouse striatum[J]. Front Synaptic Neurosci, 2021, 13: 618391.
- [23]CARHART-HARRIS R L, NUTT D J. Serotonin and brain function: a tale of two receptors[J]. J Psychopharmacol, 2017, 31(9): 1091-1120.
- [24]DUAN J, YU Y, LI Y, et al. Low-dose exposure of silica nanoparticles induces cardiac dysfunction via neutrophil-mediated inflammation and cardiac contraction in zebrafish embryos[J]. Nanotoxicology, 2016, 10(5): 575-585.
- [25]XU L, LI J, HUANG Y, et al. AutismKB: an evidence-based knowledgebase of autism genetics[J]. Nucleic Acids Res, 2012, 40(Database issue): D1016-D1022.
- [26]PAPASSOTIROPOULOS A, DE QUERVAIN D. Failed drug discovery in psychiatry: time for human genome-guided solutions[J]. Trends Cogn Sci, 2015, 19(4): 183-187.
- [27]ZHANG C, DU F, SHI M, et al. Ginsenoside Rd Protects Neurons Against Glutamate-Induced Excitotoxicity by Inhibiting Ca(2+) Influx[J]. Cell Mol Neurobiol, 2012, 32(1): 121-128.
- [28]MILLAN M, MARIN P, BOCKAERT J, et al. Signaling at G-protein-coupled serotonin receptors: recent advances and future research directions[J]. Trends Pharmacol Sci, 2008, 29(9): 454-464.
- [29]ANDREWS G, LAVIN A. Methylphenidate increases cortical excitability via activation of alpha-2 noradrenergic receptors[J]. Neuropsychopharmacology, 2006, 31(3): 594-601.

(收稿日期:2023-03-07)

(本文编辑:黄明愉)