

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.025

View this article at: https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.025

基于转录调控网络识别老年期抑郁症的诊断标志物

邓志芳¹, 刘珏¹, 肖晗², 高雯琪²

[1. 华中科技大学同济医学院附属武汉市中心医院药学部, 武汉 430022; 2. 华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院(武汉市妇幼保健院), 妇女儿童健康研究所, 武汉 430015]

[摘要] 目的: 老年抑郁障碍的自杀和血管性痴呆等风险较高, 本研究基于基因转录调控网络, 整合并利用生物信息学分析, 探索老年期抑郁症(geriatric depression, GD)的诊断生物标志物。方法: 从公共数据库Gene Expression Omnibus(GEO)中下载基因表达谱数据集GSE76826。R软件鉴定GD与健康对照样本两组之间的差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs)。基于DAVID数据库对DEGs进行基因本体论(Gene Ontology, GO)功能注释、京都基因和基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路富集分析。STRING在线生物信息学工具对DEGs进行调控网络分析并构建蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络, Cytoscape软件筛选枢纽基因。之后, 采用pROC软件包进行受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析, 筛选转录因子以获得诊断生物标志物。结果: 与健康对照相比, GD样本中共鉴定出1 411个DEGs。DEGs构建的PPI中共识别出4个关键模块。KEGG通路富集分析结果显示: DEGs在纤毛运动、抗菌体液反应、O-glycan加工、黏膜免疫反应、碳水化合物跨膜转运活动、激素生物合成、神经递质生物合成以及药物代谢酶P450通路中富集。从Cytoscape构建的PPI网络中获取15个转录因子, ROC分析表明转录因子LMO2和CEBPB对GD具有较高的诊断效能。结论: 通过对公共数据集GSE76826的整合分析, 获取可能成为GD潜在诊断生物标志物的转录因子, 为深入了解GD的早期诊断提供新的视角。

[关键词] 转录调控网络; 差异表达基因; 老年期抑郁症; 诊断

Identification of diagnostic markers for geriatric depression based on transcriptional regulatory network

DENG Zhifang¹, LIU Jue¹, XIAO Han², GAO Wenqi²

[1. Department of Pharmacy, Central Hospital of Wuhan, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430022; 2. Institute of Maternal and Child Health, Wuhan Children's Hospital (Wuhan Maternal and Child Healthcare Hospital), Tongji Medical College, Huazhong University & Technology, Wuhan 430015, China]

Abstract **Objective:** Geriatric depression (GD) is associated with higher risk of suicide and vascular dementia. The present

收稿日期 (Date of reception): 2021-10-10

通信作者 (Corresponding author): 高雯琪, Email: gwq1103@ctgu.edu.cn

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81903592); 武汉市临床医学科科研项目 (WX20C15); 武汉市黄鹤英才 - 优秀青年人才项目。This work was supported by the National Natural Science Foundation (81903592), Wuhan Clinical Medical Research Project (WX20C15), and Wuhan Yellow Crane Talent, Outstanding Young Talents Program, China.

study aims to explore diagnostic biomarkers of depression in the elderly based on gene transcriptional regulation network. **Methods:** The gene expression profile dataset GSE76826 was downloaded from Gene Expression Omnibus (GEO). R software was used to identify differentially expressed genes (DEGs) between GD and healthy controls. Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis of DEGs were carried out based on DAVID database. The STRING online bioinformatics tool performed regulatory network analysis of DEGs and constructed protein-protein interaction (PPI) networks. Cytoscape software was used to identify hub genes and search for transcription factor. pROC software package performed receiver operating characteristic (ROC) curve analysis to screen transcription factors for diagnostic biomarkers. **Results:** Compared with healthy controls, a total of 1 411 DEGs were differentially expressed in the GD samples. Four key modules were identified from the PPI constructed by DEGs. KEGG pathway enrichment analysis showed that DEGs were enriched in cilium movement, antimicrobial humoral response, O-glycan processing, mucosal immune response, Myocardial transmembrane transporter activity, hormone biosynthetic process, neurotransmitter biosynthetic process, and drug metabolism-cytochrome P450 pathway. Fifteen transcription factors were obtained from the PPI network constructed by Cytoscape. ROC analysis revealed that transcription factors LMO2 and CEBPB had high diagnostic efficiencies. **Conclusion:** Through integrated analysis of dataset GSE76826, transcription factors that may be potential diagnostic biomarkers of GD were obtained, which provides a new perspective for understanding the early diagnosis of GD.

Keywords transcriptional regulatory network; differentially expressed genes; geriatric depression; diagnose

老年期抑郁症(geriatric depression, GD)是指首次起病年龄在55岁之上的抑郁症患者, 临床表现为精神萎靡、思维及运动迟缓, 特别是兴趣减退和快感缺失^[1], GD患者自杀及罹患脑血管疾病的风险增加^[2]。转录因子通过与DNA序列特定区域结合进而控制多个靶基因的转录活性^[3]。研究^[4]表明关键的转录因子可能参与了抑郁症的病理生理机制。虽然已有大量研究从抑郁症患者的外周血单核细胞中识别出关键枢纽基因, 但涉及到转录调控功能的枢纽基因尚未全面探索。随着基因芯片和RNA测序技术的快速发展, 生物信息学分析在精确筛选疾病的诊断生物标志物中发挥了重要作用^[5]。

本研究利用公开数据库 Gene Expression Omnibus(GEO)中的表达谱数据集GSE76826, 首次确定了GD的枢纽基因。同时从枢纽基因中筛选出转录因子, 并构建转录因子及其靶基因的调控网络, 评价转录因子的诊断价值, 以期寻找全新的生物标志物用于GD的早期诊断, 降低GD的发病率和病死率。

1 资料与方法

1.1 获取数据集

从公开数据集GEO数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)获取GSE76826的相关临床信息后, 归一化基因表达谱数据。从GSE76826数据集中筛选差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs)后, 识别重要的转录因子。该数据集的检测基于GPL17077平台(Agilent-039494 SurePrint G3 Human GE v2 8x60K Microarray 039381)。GSE76826数据集包括20例GD和12例健康对照的全血样本, 数据集中参与者的详细信息如表1所示。

nlm.nih.gov/geo/)获取GSE76826的相关临床信息后, 归一化基因表达谱数据。从GSE76826数据集中筛选差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs)后, 识别重要的转录因子。该数据集的检测基于GPL17077平台(Agilent-039494 SurePrint G3 Human GE v2 8x60K Microarray 039381)。GSE76826数据集包括20例GD和12例健康对照的全血样本, 数据集中参与者的详细信息如表1所示。

表1 GSE76826数据集中的参与者信息

Table 1 Participant information in the GSE76826 dataset

性别	<i>n</i>	平均年龄/岁	组织来源
健康对照	12	62.50	PBMCs
男	5	58.00	
女	7	65.71	
抑郁症	20	71.45	
男	9	68.56	
女	11	73.82	

1.2 数据处理及 DEGs 筛选

将基因表达矩阵分为健康对照组和GD组。原始数据用R软件“limma”中的Robust Multiarray Average方法进行预处理^[6], 去除无相应基因名称的探针, 根据平台标注信息对基因进行标注。“limma”包筛选健康对照组与GD组之间的DEGs, 阈值为 $|\log_2(\text{fold change})| > 0.5$ 和调整 $P < 0.01$ 。

1.3 DEGs 的功能注释和通路富集分析

基因本体论(Gene Ontology, GO; <http://geneontology.org/>)是一个包含生物过程(biological process, BP)、分子功能(molecular function, MF)、细胞成分(cell component, CC) 3种注释的基因和基因产物的数据库^[7]。京都基因和基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG; <https://www.genome.jp/kegg/>)是研究基因功能的数据库^[8-9]。以富集基因数 > 2 和 $P < 0.05$ 作为筛选阈值。

1.4 蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI) 网络构建以及模块分析

基因互作网络检索工具(String; version 10.0, <https://cn.string-db.org/>)数据库是包含大量基因互作网络的集合^[10]。通过String数据库构建DEGs中PPI网络, 设置阈值为综合评分 > 0.4 。Cytoscape软件(version 3.2.0, <https://cytoscape.org/>)对PPI网络进行可视化, MCODE插件寻找关键模块^[11], CytoHubba插件筛选PPI网络中的枢纽基因^[12]。

1.5 评估转录因子的诊断价值

R软件pROC包进行受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线分析^[13], 计算曲线下面积, 筛选出具有诊断价值的转录因子。

1.6 从枢纽基因中筛选转录因子

Cytoscape软件中iRegulon插件鉴定PPI网络节点中的转录因子, 设置阈值为评分 > 3 。运用hTFtarget数据库(<http://bioinfo.life.hust.edu.cn/hTFtarget#!/>)探索转录因子的靶基因, Cytoscape软件绘制转录因子及其靶标的转录调控网络图。

1.7 统计学处理

采用R软件(version 3.5.2)进行统计分析, 计量资料均以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 确定 DEGs

本研究的分析流程图如图1所示。对GSE76826原始数据处理后, 与对照组相比, GD样本中共筛选出1 411个DEGs, 其中上调基因521个, 下调基因890个(图2)。

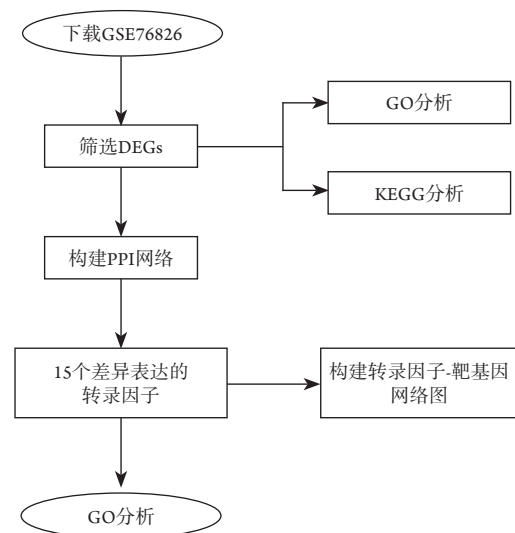


图1 分析流程图

Figure 1 Chart of the analysis process

2.2 DEGs 的 GO 和 KEGG 分析

为了全面深入研究DEGs, 使用DAVID软件对DEGs进行GO功能注释和KEGG通路富集分析。上调DEGs主要参与的生物学过程为囊泡介导转运、T细胞激活和T细胞迁移(图3A)。上调DEGs涉及的CC有细胞核、AP-1适配器复合物和细胞质。上调DEGs参与的MF涉及poly(A)的RNA结合、受体信号复合物的支架活动以及蛋白质结合。下调DEGs分析如图3B所示。蛋白酶体介导的泛素依赖蛋白分解代谢过程、自噬以及大分子自噬是下调DEGs主要参与的生物学过程。下调DEGs的CC主要是细胞质溶胶、外泌体及细胞质。蛋白质结合、蛋白质

丝氨酸/苏氨酸激酶活性、钙黏蛋白结合参与细胞间黏附是下调DEGs涉及的MF。DEGs的KEGG通路富集结果显示DEGs富集的通路主要为破骨细胞分化、内吞作用以及趋化因子信号通路等(图3C)。

2.3 PPI 网络构建和关键模块分析

为了进一步探索DEGs之间的联系, 运用STRING在线数据库分析了1 411个DEGs之间的相互作用, Cytoscape软件和NetworkAnalyzer在线工具对分析得到的结果进行可视化(图4)。PPI网络分析结果显示网络中共有545个节点, 排名前35位的节点全部信息列入表2。采用MCODE插件分析PPI网络, 选取排名前4位的模块(评分>5的模块), 分别为模块A(得分=17.055, 包含56个节点)、模块B(得分=15.375, 包含17个节点)、模块C(得分=5.688, 包含33个节点)、模块D(得分=5.581, 包含44个节点; 图5)。

2.4 转录调控网络分析

从上述PPI网络节点中共鉴定出15个表达差异相当显著的转录因子, 分别是LMO2、NFIL3、

MXD1、HTATIP2、MTF1、MFE2、FOSL2、JDP2、ARID3A、E2F3、BCL6、BACH1、ELF4、CEBPB和DDIT3。对上述15个转录因子进行KEGG通路富集分析, 15个转录因子聚集到8个主要类别中, 分别为: MAPK 信号通路、细胞周期、p53信号通路、Toll样受体信号通路、细胞质DNA敏感通路、Jak-STAT信号通路、NOD样受体信号通路、慢性粒细胞白血病(表3)。

2.5 诊断标志物筛选

基于上述筛选出来的15个转录因子, 采用ROC曲线评估这些转录因子对于GD的诊断效能, LMO2和CEBPB对GD具有较高的诊断效能(图6)。

2.6 转录因子及其靶基因的调控网络

运用hTFtarget数据库(<http://bioinfo.life.hust.edu.cn/hTFtarget#!/>)探索转录因子的靶基因, 转录因子及靶基因网络调控图如图7A所示。从hTFtarget数据库中下载网络调控图原始数据, 输入Cytoscape中分析, 共检测到5个核心转录因子以及对应的32个靶基因(图7B)。

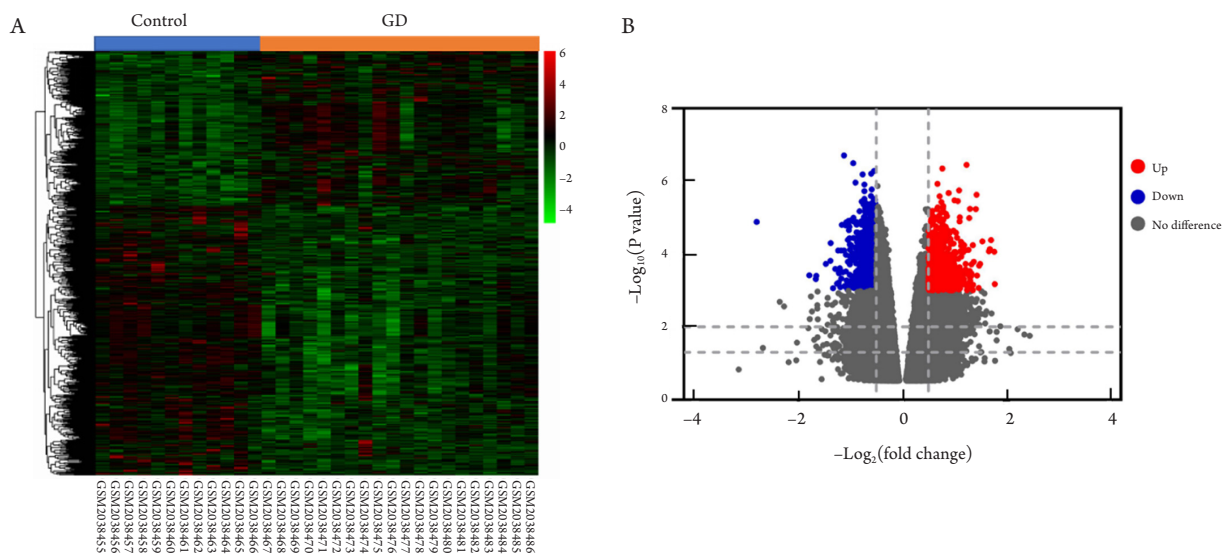


图2 2组样本之间的差异表达基因

Figure 2 DEGs in the 2 groups

(A)DEGs热图; (B)DEGs火山图。红色表示上调DEGs, 蓝色表示下调DEGs, 黑色表示没有表达差异。

(A) The heatmap of DEGs; (B) The volcano of DEGs. Red represents up-regulated DEGs, blue represents down-regulated DEGs, and black represents no difference in expression.

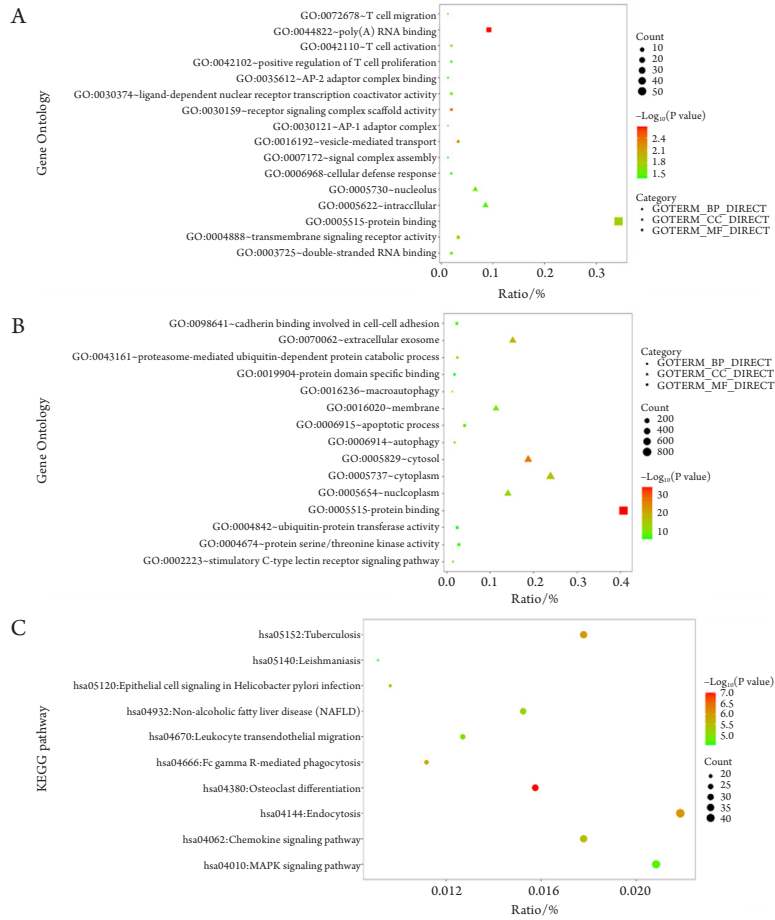


图3 DEGs的GO和KEGG分析

Figure 3 GO and KEGG enrichment analysis for DEGs

(A)下调DEGs的GO分析; (B)上调DEGs的GO分析; (C)DEGs的KEGG分析。

(A) GO analysis for down-regulation DEGs; (B) GO analysis for up-regulation DEGs; (C) KEGG analysis for DEGs.

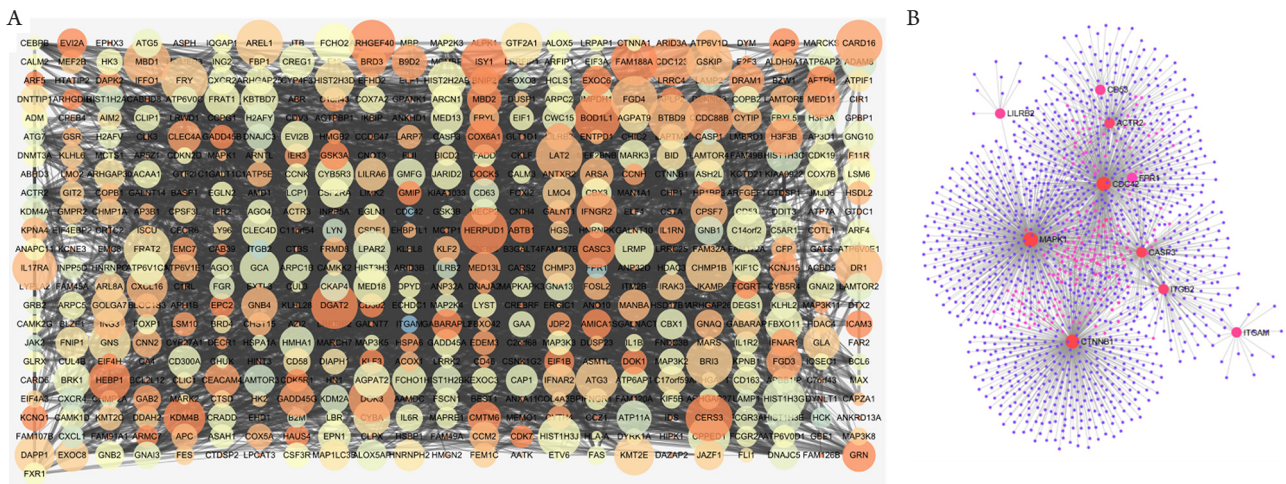


图4 DEGs之间的互作关系

Figure 4 Interaction relationship of DEGs

(A)DEGs基因的PPI网络; (B)连接度较高的枢纽基因的网络图。

(A) PPI network of DEGs; (B) Network diagram of hub genes with high connectivity.

表2 PPI网络中前35位节点的详细信息

Table 2 Details of the top 35 nodes in the PPI network

基因名称	表达变化	连接度
MAPK1	下调	90
CDC42	下调	81
ITGAM	下调	70
ITGB2	下调	55
CASP3	下调	52
ACTR2	下调	46
CTNNB1	下调	45
FPR1	下调	45
IL1B	下调	42
CDS3	下调	42
LILRB2	下调	41
DECR1	下调	41
ATP6V0C	下调	38
MYD88	下调	38
JAK3	下调	38
LAMP1	下调	38
COPB1	下调	37
FCGR2A	下调	37
HCK	下调	37
CXCL1	下调	36
CXCR4	下调	36
H2AFV	下调	35
GAA	下调	35
ATG7	下调	34
CASP1	下调	34
LAMTOR2	下调	33
HDAC3	下调	32
LAMTOR3	下调	31
ACTR3	下调	31
GSK3B	下调	31
LYN	下调	31
FGR	下调	31
LAMP2	下调	31
DNAJC5	下调	31
LRRK2	下调	31

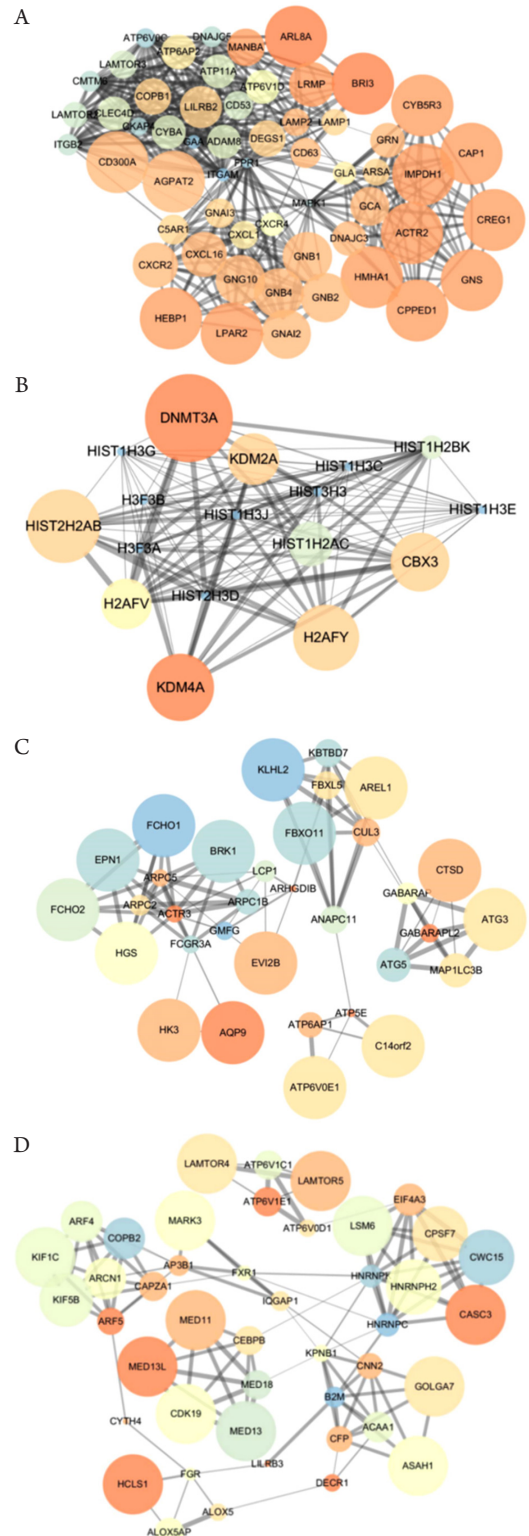


图5 PPI网络中排名前4位的模块

Figure 5 The top 4 modules in the PPI network

(A) PPI网络中排名第1的模块；(B) PPI网络中排名第2的模块；(C) PPI网络中排名第3的模块；(D) PPI网络中排名第4的模块。

(A) The top 1 module in the PPI network; (B) The top 2 module in the PPI network; (C) The top 3 module in the PPI network; (D) The top 4 module in the PPI network.

表3 15个转录因子的KEGG分析结果

Table 3 KEGG analysis of 15 transcription factors

项目	P	转录因子名称	分数
hsa04010:MAPK signaling pathway	4.11E-04	DUSP1, MAP2K3, IL1B, GADD45A, MYC, DDIT3, DUSP6	7
hsa04110:Cell cycle	1.24E-03	CDC6, CDKN1A, SFN, GADD45A, MYC	5
hsa04115:p53 signaling pathway	2.22E-03	CDKN1A, RRM2, SFN, GADD45A	4
hsa04620:Toll-like receptor signaling pathway	6.78E-03	IL6, MAP2K3, NFKBIA, IL1B	4
hsa04623:Cytosolic DNA-sensing pathway	1.93E-02	IL6, NFKBIA, IL1B	3
hsa04630:Jak-STAT signaling pathway	2.16E-02	IL6, SOCS2, PIM1, MYC	4
hsa04621:NOD-like receptor signaling pathway	2.41E-02	IL6, NFKBIA, IL1B	3
hsa05220:Chronic myeloid leukemia	3.44E-02	CDKN1A, NFKBIA, MYC	3

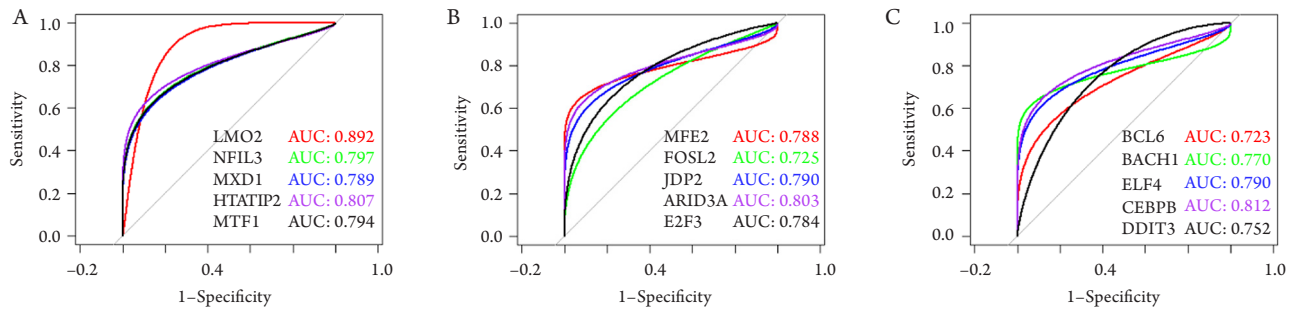


图6 15个转录因子的ROC诊断曲线

Figure 6 ROC diagnostic curves of 15 transcription factors

(A) LMO2、NFIL3、MXD1、HTATIP2和MTF1的ROC曲线下面积；(B) MFE2、FOSL2、JDP2、ARID3A和E2F3的ROC曲线下面积；(C) BCL6、BACH1、ELF4、CEBPB和DDIT3的ROC曲线下面积。

(A) The ROC diagnostic curves of LMO2, NFIL3, MXD1, HTATIP2, and MTF1; (B) The ROC diagnostic curves of MFE2, FOSL2, JDP2, ARID3A, and E2F3; (C) The ROC diagnostic curves of BCL6, BACH1, ELF4, CEBPB, and DDIT3.

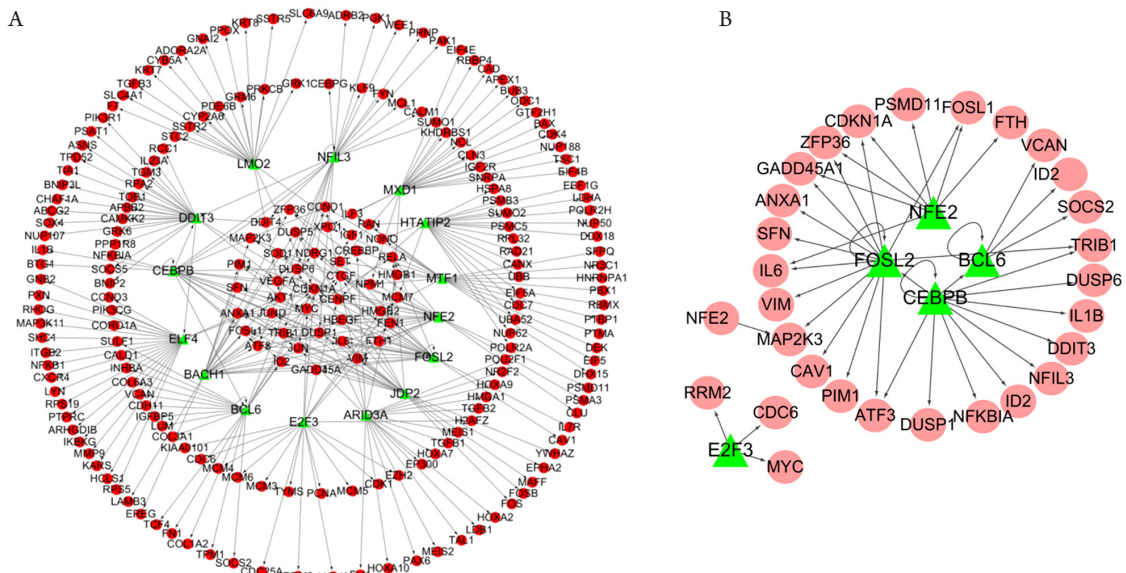


图7 转录因子及其靶标构建的转录调控网络图

Figure 7 Transcriptional regulatory networks constructed by transcription factors and targets

(A) 转录因子及靶基因调控网络；(B) 核心转录因子及靶基因调控网络。

(A) Network regulation of transcription factors and target genes; (B) Regulatory networks of core transcription factors and target genes.

3 讨论

GD(55岁以上)的类别包括重度抑郁躁郁症、双相情感障碍、轻度抑郁症、丧亲适应障碍、与心境障碍有关的情绪障碍和抑郁情绪。GD增加了患者自杀、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)以及血管性痴呆的风险,同时造成沉重的社会公共卫生以及家庭成员的负担。近年来, GD发病率逐年增加, 早期发现以及科学干预可以显著缓解GD的症状, 改善患者预后。目前, GD的诊断和治疗是基于患者的症状和体征, 仍没有实验室的血液检测来支持GD的早期诊断^[14]。因此, 寻找GD发生相关的关键基因、筛选具有诊断效能的生物标志物具有显著意义。随着基因测序技术的快速发展, 以及第2代基因测序技术的出现, 为生物信息学提供了丰富的资源^[15]。基于基因芯片大数据的生物信息学分析, 在揭示GD发病机制、筛选诊断标志物中发挥重要作用。

本研究采用生物信息学和基因芯片技术, 从GEO数据库中的芯片数据GSE76826数据集中共筛选出1 411个DEGs, 其中, 上调基因521个, 下调基因890个。采用DAVID在线工具对DEGs进行富集分析。结果显示: DEGs主要参与了囊泡介导转运、T细胞激活、T细胞迁移、蛋白酶体介导泛素依赖蛋白分解代谢过程以及大分子自噬等关键生物学过程; DEGs主要富集的CC有细胞核、AP-1适配器复合物、细胞质、细胞质溶胶和外泌体等。DEGs涉及的MF包括poly(A)的RNA结合、受体信号复合物的支架活动、蛋白质丝氨酸/苏氨酸激酶活性、钙黏蛋白结合参与细胞间黏附等。DEGs富集的通路包括破骨细胞分化、内吞作用以及趋化因子信号通路等。从DEGs构建的PPT网络中, 我们共获取了15个表达差异显著的转录因子。对筛选出转录因子进行诊断效率分析, 结果显示, LMO2和CEBPB具有较高的诊断效率。

LMO2基因参与控制细胞分化。在中枢神经系统发育过程中, 神经细胞中如果缺乏LMO2转录本, 翻译产物LMO2无法与SCL和GATA-2形成复合物, 导致神经再生过程中断^[16-17]。AKT信号通路参与抑郁症的病理过程^[18], AKT又可以靶向结合LMO2, LMO2作为AKT1的上游, 可能在抑郁症的病理生理中起重要作用, 但具体是在哪个脑区发挥作用, 仍需要进一步研究。CEBPB基因将生长因子信号转导与多种应答结合在一起, 在不同生理和病理生理条件下响应细胞外信号而发生变化^[19]。前期研究^[20]显示: CEBPB和TrkB是皮层树

突分化的必要介质, CEBPB是皮层神经元中TrkB信号转导的必要介质, TrkB通过CEBPB依赖机制调节树突分化。此外, 我们还鉴定出了35个枢纽基因, 包括CTNNB1、IL-1B、CASP1和GSK-3 β 。CTNNB1是枢纽基因之一, 其表达产物 β -catenin通过Dicer1/microRNA调控应激回复, 提高 β -catenin水平后, 可以逆转慢性社会挫败应激(chronic social defeat stress, CSDS)小鼠的抑郁样行为^[2]。GSK-3 β 基因单核苷酸多态性与抑郁症患者海马脑体积存在显著相关性^[21]。

本研究对表达谱数据集GSE76826进行了深入的生物信息学分析, 基于转录调控网络鉴定出多个高诊断效率的基因, 它们参与了抑郁症发生发展, 能够作为GD的诊断生物标志物, 研究中预测结果还需后续进一步的实验研究来验证。

参考文献

1. Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, et al. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants[J]. Nat Med, 2016, 22(3): 238-249.
2. Deng ZF, Zheng HL, Chen JG, et al. miR-214-3p targets β -catenin to regulate depressive-like behaviors induced by chronic social defeat stress in mice[J]. Cereb Cortex, 2019, 29(4): 1509-1519.
3. Wang S, Cheng Q. Microarray analysis in drug discovery and clinical applications[J]. Methods Mol Biol, 2006, 316: 49-65.
4. He JG, Zhou HY, Xue SG, et al. Transcription factor TWIST1 integrates dendritic remodeling and chronic stress to promote depressive-like behaviors[J]. Biol Psychiatry, 2021, 89(6): 615-626.
5. Hughes TR. Introduction to "a handbook of transcription factors"[J]. Subcell Biochem, 2011, 52: 1-6.
6. Irizarry RA, Hobbs B, Collin F, et al. Exploration, normalization, and summaries of high density oligonucleotide array probe level data[J]. Biostatistics, 2003, 4(2): 249-264.
7. Gene Ontology Consortium. Gene Ontology Consortium: going forward[J]. Nucleic Acids Res, 2015, 43(Database issue): D1049-D1056.
8. Kanehisa M, Sato Y, Kawashima M, et al. KEGG as a reference resource for gene and protein annotation[J]. Nucleic Acids Res, 2016, 44(D1): D457-D462.
9. Dennis G Jr, Sherman BT, Hosack DA, et al. DAVID: Database for Annotation, Visualization, and Integrated Discovery[J]. Genome Biol, 2003, 4(5): P3.
10. Franceschini A, Szklarczyk D, Frankild S, et al. STRING v9.1: protein-protein interaction networks, with increased coverage

- and integration[J]. *Nucleic Acids Res*, 2013, 41(Database issue): D808-D815.
11. Bandettini WP, Kellman P, Mancini C, et al. MultiContrast Delayed Enhancement (MCOE) improves detection of subendocardial myocardial infarction by late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance: a clinical validation study[J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2012, 14: 83.
 12. 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.
 13. Xia J, Gill EE, Hancock RE. NetworkAnalyst for statistical, visual and network-based meta-analysis of gene expression data[J]. *Nat Protoc*, 2015, 10(6): 823-844.
 14. Smith K. Mental health: a world of depression[J]. *Nature*, 2014, 515(7526): 181.
 15. Schreiber F, Gleeson P, Golebiewski M, et al. Specifications of standards in systems and synthetic biology: status and developments in 2021[J]. *J Integr Bioinform*, 2021.
 16. Hinks GL, Shah B, French SJ, et al. Expression of LIM protein genes Lmo1, Lmo2, and Lmo3 in adult mouse hippocampus and other forebrain regions: differential regulation by seizure activity[J]. *J Neurosci*, 1997, 17(14): 5549-5559.
 17. Herberth B, Minkó K, Csillag A, et al. SCL, GATA-2 and Lmo2 expression in neurogenesis[J]. *Int J Dev Neurosci*, 2005, 23(5): 449-463.
 18. Jiang N, Lv JW, Wang HX, et al. Antidepressant-like effects of 20(S)-protopanaxadiol in a mouse model of chronic social defeat stress and the related mechanisms[J]. *Phytother Res*, 2019, 33(10): 2726-2736.
 19. Ramji DP, Foka P. CCAAT/enhancer-binding proteins: structure, function and regulation[J]. *Biochem J*, 2002, 365(Pt 3): 561-575.
 20. Calella AM, Nerlov C, Lopez RG, et al. Neurotrophin/Trk receptor signaling mediates C/EBPalpha, -beta and NeuroD recruitment to immediate-early gene promoters in neuronal cells and requires C/EBPs to induce immediate-early gene transcription[J]. *Neural Dev*, 2007, 2: 4.
 21. Sunada N, Takekita Y, Nonen S, et al. Brain volume-related polymorphisms of the glycogen synthase kinase-3 β Gene and their effect on antidepressant treatment in major depressive disorder[J]. *Neuropsychobiology*, 2019, 78(3): 136-144.

本文引用: 邓志芳, 刘珏, 肖晗, 高雯琪. 基于转录调控网络识别老年期抑郁症的诊断标志物[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(8): 1952-1960. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.025

Cite this article as: DENG Zhifang, LIU Jue, XIAO Han, GAO Wenqi. Identification of diagnostic markers for geriatric depression based on transcriptional regulatory network[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022, 42(8): 1952-1960. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.025