

基于血浆蛋白质组的孟德尔随机化分析 鉴定焦虑障碍的生物标志物

李雪莲¹, 邓敏¹, 冉容婷^{2,3}, 何雨谦⁴, 王歌曼⁴, 李雨洁⁵, 邹志礼^{1,2*}

(1. 川北医学院, 四川 南充 637000;

2. 四川省医学科学院·四川省人民医院, 四川省精神医学中心, 四川 成都 610072;

3. 西南医科大学, 四川 泸州 646000;

4. 电子科技大学, 四川 成都 611731;

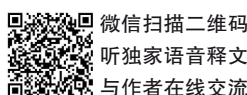
5. 成都中医药大学, 四川 成都 610075

*通信作者: 邹志礼, E-mail: zou_zhili@163.com)

【摘要】 背景 焦虑障碍是一种常见的精神障碍, 其患病率呈持续上升趋势, 严重影响患者的生活质量和社会功能。由于临床上缺乏客观、可靠的生物标志物, 一定程度上限制了焦虑障碍的早期识别与诊治。血浆蛋白具有作为精神疾病生物标志物的潜力, 然而其与焦虑障碍的因果关系尚不明确。目的 识别与焦虑障碍存在因果关联的血浆蛋白, 并阐释其参与的生物学通路, 为寻找焦虑障碍的生物标志物及探索潜在治疗靶点提供参考。方法 基于deCODE数据库涵盖35 559名冰岛人的4 907种血浆蛋白的蛋白质数量性状位点(pQTL)数据以及包含50 486例焦虑障碍患者和330 460名健康对照者的全基因组关联研究(GWAS)数据, 以逆方差加权(IVW)法为主要分析方法, 辅以MR-Egger法、加权中位数法、简单模式法及加权模式法进行双向孟德尔随机化分析。对相关蛋白进行基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。采用Cochran's Q检验、MR-Egger截距检验、MR-PRESSO检验和留一法分析等进行敏感性分析, 以评估结果的稳健性。结果 共鉴定出10种与焦虑障碍相关的血浆蛋白。其中, SPATA9($OR=0.856, 95\% CI: 0.784\sim 0.934, P<0.01$)和PDE5A($OR=0.911, 95\% CI: 0.864\sim 0.961, P<0.01$)是焦虑障碍的保护因素, CRYGD($OR=1.209, 95\% CI: 1.095\sim 1.334, P<0.01$)、BTN3A3($OR=1.045, 95\% CI: 1.018\sim 1.073, P<0.01$)、SERPINB13($OR=1.102, 95\% CI: 1.040\sim 1.168, P<0.01$)、ERBB4($OR=1.283, 95\% CI: 1.109\sim 1.484, P<0.01$)、LSAMP($OR=1.096, 95\% CI: 1.037\sim 1.158, P<0.01$)、ICOSLG($OR=1.283, 95\% CI: 1.104\sim 1.490, P<0.01$)、DNAJB11($OR=1.172, 95\% CI: 1.076\sim 1.277, P<0.01$)和TREML1($OR=1.115, 95\% CI: 1.054\sim 1.179, P<0.01$)是焦虑障碍的危险因素。敏感性分析显示结果稳健, 无异质性(Cochran's Q检验 $P>0.05$)和多效性(MR-Egger截距检验 $P>0.05$)证据。富集分析表明, 这些血浆蛋白富集于T细胞信号传导、淋巴细胞增殖、细胞膜结构和突触功能等生物学过程, 以及产生IgA的肠道免疫网络和ErbB信号通路。结论 本研究鉴定出10种与焦虑障碍存在因果关联的血浆蛋白, 这些血浆蛋白的功能涉及神经发育、免疫调节等多个生物学过程。

【关键词】 焦虑障碍; 血浆蛋白; 孟德尔随机化; 生物标志物

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



微信扫描二维码

听独家语音释文

与作者在线交流

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.11886/scjsws20250821001

Proteome-wide Mendelian randomization analysis of plasma proteins identifies biomarkers for anxiety disorders

Li Xuelian¹, Deng Min¹, Ran Rongting^{2,3}, He Yuqian⁴, Wang Geman⁴, Li Yujie⁵, Zou Zhili^{1,2*}

(1. North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China;

2. Sichuan Provincial Center for Mental Health, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China;

3. Southwest Medical University, Luzhou 646000, China;

4. University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 611731, China;

5. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China

*Corresponding author: Zou Zhili, E-mail: zou_zhili@163.com)

【Abstract】 **Background** Anxiety disorder is a common mental disorder, with its prevalence showing a continuous upward trend, significantly affecting the quality of life and social function of patients. Due to the lack of objective and reliable biomarkers in

clinical practice, the early identification and treatment of anxiety disorder have been somewhat limited. Plasma proteins have the potential to serve as biomarkers for mental diseases, however, the causal relationship between them and anxiety disorder remains unclear. **Objective** To identify the plasma proteins that have a causal relationship with anxiety disorders, and to elucidate the associated biological pathways, in order to provide references for the search for biomarkers of anxiety disorders and the exploration of potential therapeutic targets. **Methods** Based on the protein quantitative trait locus (pQTL) data of 4 907 plasma proteins covering 35 559 Icelandic individuals from the deCODE database, and the genome-wide association studies (GWAS) data of 50 486 patients with anxiety disorders and 330 460 healthy controls, the inverse-variance weighted (IVW) method was used as the main analysis method, supplemented by MR-Egger method, weighted median method, simple model method, and weighted model method for bidirectional Mendelian randomization analysis. Enrichment analysis of gene ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathways was conducted for the related proteins. Sensitivity analysis was performed using Cochran's Q test, MR-Egger intercept test, MR-PRESSO test, and leave-one-out analysis to evaluate the robustness of the results. **Results** A total of 10 plasma proteins were identified as significantly associated with anxiety disorders. Among these, SPATA9 ($OR=0.856$, 95% $CI: 0.784 - 0.934$, $P<0.01$) and PDE5A ($OR=0.911$, 95% $CI: 0.864 - 0.961$, $P<0.01$) were identified as protective factors, while CRYGD ($OR=1.209$, 95% $CI: 1.095 - 1.334$, $P<0.01$), BTN3A3 ($OR=1.045$, 95% $CI: 1.018 - 1.073$, $P<0.01$), SERPINB13 ($OR=1.102$, 95% $CI: 1.040 - 1.168$, $P<0.01$), ERBB4 ($OR=1.283$, 95% $CI: 1.109 - 1.484$, $P<0.01$), LSAMP ($OR=1.096$, 95% $CI: 1.037 - 1.158$, $P<0.01$), ICOSLG ($OR=1.283$, 95% $CI: 1.104 - 1.490$, $P<0.01$), DNAJB11 ($OR=1.172$, 95% $CI: 1.076 - 1.277$, $P<0.01$), and TREML1 ($OR=1.115$, 95% $CI: 1.054 - 1.179$, $P<0.01$) were identified as risk factors. The sensitivity analysis showed that the results were robust, with no heterogeneity (Cochran's Q test $P>0.05$) or pleiotropy (MR-Egger intercept test $P>0.05$). Enrichment analysis indicated that these plasma proteins were enriched in biological processes such as T-cell signal transduction, lymphocyte proliferation, cell membrane structure and synaptic function, as well as the intestinal immune network that produces IgA and the ErbB signaling pathway. **Conclusion** This study identified 10 plasma proteins associated with anxiety disorders. The functions of these plasma proteins involve multiple biological processes such as neural development and immune regulation.

[Keywords] Anxiety disorders; Plasma proteins; Mendelian randomization; Biomarkers

焦虑障碍是一种常见的精神障碍^[1-2],其病理机制复杂,且缺乏客观、有效的早期诊断生物标志物,临床干预效果常不理想^[3-4]。因此,揭示其生物学基础对实现早期预防和精准诊疗至关重要。近年来,蛋白质组学等高通量技术的发展为系统探索疾病的分子机制提供了新的视角^[5]。血浆蛋白作为连接遗传信息与表型的重要分子,广泛参与细胞信号传导及免疫调节等关键生物学过程,已成为精神疾病研究中具有潜力的生物标志物和治疗靶点^[6]。已有研究表明,炎症相关蛋白如C反应蛋白在抑郁症患者中的表达升高^[7],精神分裂症患者也存在多种细胞因子表达异常^[8]。基于此,识别与焦虑障碍发生发展相关的特异性血浆蛋白,有助于阐明其内在病理机制,进而为开发新的干预策略提供参考。

全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)已识别出多个与焦虑障碍相关的遗传位点^[9-10]。随着蛋白质组学技术的发展,针对血浆蛋白质组的GWAS应运而生,并识别出大量影响血浆蛋白丰度的遗传变异,即蛋白质数量性状位点(protein quantitative trait loci, pQTLs)^[11]。与主要反映基因转录水平的表达数量性状位点(expression

quantitative trait loci, eQTL)相比, pQTLs 作用于蛋白质翻译及翻译后修饰等更下游的生物学过程,更能直接反映遗传变异对最终蛋白质表达水平及其功能状态的影响,进而为从蛋白质层面解析复杂性状的遗传机制提供更具功能指向性的研究视角。

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)是一种利用遗传变异作为工具变量来推断暴露与结局因果关系的方法,可规避传统观察性研究中的混杂偏倚,而双向MR则能更好地规避潜在的反向因果问题^[12]。本研究基于大规模pQTLs和GWAS数据,采用双向两样本MR方法,评估4907种血浆蛋白与焦虑障碍的潜在因果关系,并通过多种敏感性分析验证结果的稳健性。在识别出具有因果效应的血浆蛋白后,进一步通过基因本体(gene ontology, GO)与京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路富集分析,阐明其涉及的生物学功能与信号通路,以揭示焦虑障碍的潜在分子机制。

本研究构建了“遗传变异→血浆蛋白→疾病”的因果推断链条,旨在为焦虑障碍的生物标志物筛选与治疗靶点开发提供遗传学依据。

1 材料与方法

1.1 研究设计

以单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)作为工具变量,分析血浆蛋白(暴露)与焦虑障碍(结局)之间的因果关系。MR分析基于以下三大核心假设:①相关性假设:SNP与血浆蛋白水平强相关;②独立性假设:SNP与任何可能的混杂因素相互独立;③排他性假设:SNP仅通过影响血浆蛋白水平来影响焦虑障碍的发生风险。

表1 使用的研究和数据集的详细信息
Table 1 Details of the studies and datasets

项 目	GWAS ID	样本量	年 份	研究人群	网 址
暴露因素:血浆蛋白	deCODE	35 559	2021年	European/Icelanders	https://www.decode.com/summarydata
结局变量:焦虑障碍	FinnGen R11	380 946	2024年	European	https://r11.finnngen.fi

1.3 工具变量的选择

严格遵循以下流程筛选工具变量。①显著性关联:基于暴露数据(pQTLs),选取与各血浆蛋白相关的SNP,显著性阈值设定为全基因组显著性水平($P < 5 \times 10^{-8}$)。②连锁不平衡(LD)聚类分析:确保工具变量之间相互独立,使用PLINK软件(v1.90)对显著SNP进行聚类分析,参数设置LD r^2 阈值 < 0.01 ,物理距离窗口=10 000 kb。参考人群LD结构基于欧洲人群的1 000 Genomes Phase 3数据,每个LD区块内保留最显著的SNP作为工具变量。③弱工具变量排除:计算各SNP的F统计量,仅保留 $F > 10$ 的SNP,以降低弱工具变量可能引入的估计偏倚^[14]。

1.4 统计方法

1.4.1 MR分析

使用R包“TwoSampleMR”(4.4.1版)进行双向MR分析。①数据协调:使用harmonise_data()函数协调暴露与结局数据的效应等位基因方向,确保所有SNP的效应指向一致。剔除等位基因不匹配或存在回文结构的SNP。②因果效应估计:对于每种血浆蛋白,为提供更稳健的估计,以逆方差加权(inverse-variance weighted, IVW)法作为主要分析方法,辅以MR-Egger法、加权中位数法、简单模式法及加权模式法进行验证。对于仅有一个工具变量的蛋白,采用Wald比率法(Wald ratio)进行估计。③结果呈现:将MR分析得到的比值比(odds ratio, OR)及其95%置信区间(Confidence Interval, CI)通过森林图可视化。基于IVW分析结果绘制火山

1.2 数据来源

暴露数据来源于Ferkkingstad等^[13]发表的大规模血浆蛋白质组GWAS汇总数据(deCODE数据库),该研究基于35 559名冰岛人,提供了4 907种血浆蛋白的遗传变异信息。结局数据来源于芬兰数据库(FinnGen)R11版本发布的焦虑障碍GWAS汇总数据,共包含50 486例焦虑障碍患者和330 460名健康对照,所有参与者均为欧洲人群。见表1。微信扫OSID二维码获取本研究所使用的所有数据处理与分析代码。

图,图中点的横坐标代表暴露对结局的因果效应值(Beta),纵坐标代表其统计显著性的负对数转换 $[-\log_{10}(P\text{-value})]$ 。根据IVW分析的显著性阈值($P < 0.05$),对关联的暴露进行标注,分为潜在的危险因素(红色)和保护因素(绿色)。

1.4.2 敏感性分析

为验证MR分析结果的有效性和稳健性,进行敏感性分析。①异质性检验:采用Cochran's Q检验评估工具变量间的异质性。 $P > 0.05$ 表明无异质性,IVW结果可靠;若 $P < 0.05$,则采用随机效应IVW模型^[15]。②多效性检验:采用MR-Egger回归的截距项和MR-PRESSO检验(迭代次数=1 000)评估水平多效性, $P > 0.05$ 表明不存在水平多效性^[16-17]。③留一法分析:依次剔除每个SNP后重复MR分析,以检验结果是否由某个具有强效应的SNP驱动。④反向MR分析:将焦虑障碍作为暴露因素,相关血浆蛋白pQTLs作为结局变量,进行反向MR分析,以排除反向因果关系对结果的影响。

1.4.3 富集分析

为探究与焦虑障碍相关的水浆蛋白所涉及的生物学功能及通路,进行富集分析,步骤如下:①将相关蛋白的基因符号通过org. Hs. eg. db包转换为Entrez ID;②使用clusterProfiler包进行GO富集分析,包括生物过程、细胞组分和分子功能三类,显著性阈值设定为 $P < 0.05$;③使用clusterProfiler包进行KEGG通路富集分析,显著性阈值设定为 $P < 0.05$;④富集分析结果通过气泡图进行可视化。

2 结 果

2.1 MR 分析结果

本研究共鉴定出 10 种血浆蛋白与焦虑障碍相关: SPATA9 ($OR=0.856, 95\% CI: 0.784\sim 0.934, P<0.01$)、PDE5A ($OR=0.911, 95\% CI: 0.864\sim 0.961, P<0.01$)、CRYGD ($OR=1.209, 95\% CI: 1.095\sim 1.334, P<0.01$)、BTN3A3 ($OR=1.045, 95\% CI: 1.018\sim 1.073, P<0.01$)、SERPINB13 ($OR=1.102, 95\% CI: 1.040\sim 1.168, P<0.01$)、ERBB4 ($OR=1.283, 95\% CI: 1.109\sim 1.484, P<0.01$)、LSAMP ($OR=1.096, 95\% CI:$

$1.037\sim 1.158, P<0.01$)、ICOSLG ($OR=1.283, 95\% CI: 1.104\sim 1.490, P<0.01$)、DNAJB11 ($OR=1.172, 95\% CI: 1.076\sim 1.277, P<0.01$) 和 TREML1 ($OR=1.115, 95\% CI: 1.054\sim 1.179, P<0.01$)。见图 1。反向 MR 分析未发现反向因果关系。

根据相关血浆蛋白的因果效应方向(Beta 值), 8 个血浆蛋白为焦虑障碍的危险因素 ($Beta>0$), 包括 CRYGD、BTN3A3、SERPINB13、ERBB4、LSAMP、ICOSLG、DNAJB11 和 TREML1, 2 个血浆蛋白为保护因素 ($Beta<0$), 包括 SPATA9 和 PDE5A。见图 2。

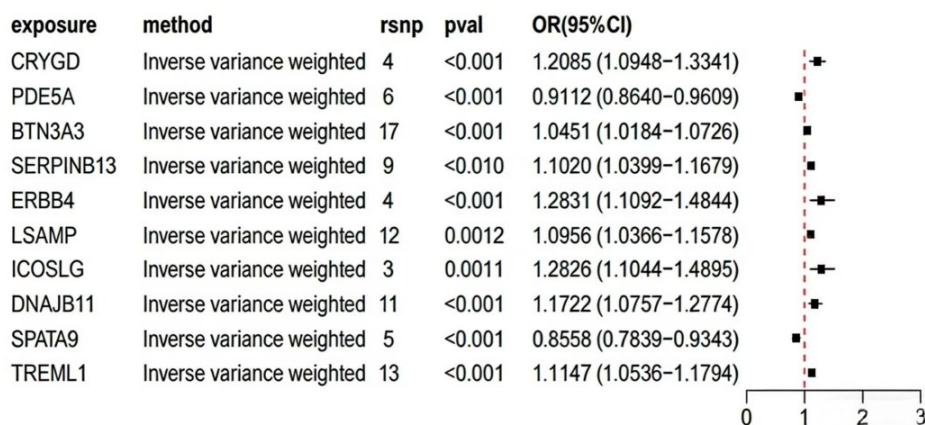


图 1 10 种与焦虑障碍相关血浆蛋白的森林图

Figure 1 Forest plot of 10 plasma proteins associated with anxiety disorders

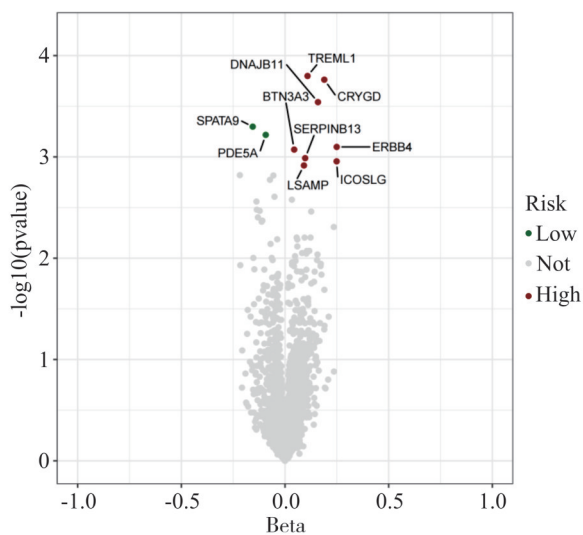


图 2 10 种与焦虑障碍相关血浆蛋白的火山图

Figure 2 Volcano plot of the 10 plasma proteins associated with anxiety

2.2 敏感性分析结果

Cochran's Q 检验结果显示, SNP 无异质性 ($P>0.05$)。MR-Egger 截距检验和 MR-PRESSO 检验均未发现水平多效性的证据 ($P>0.05$)。留一法分析表明, 在依次排除每个 SNP 后, MR 结果保持稳定。

2.3 富集分析结果

GO 和 KEGG 分析进一步探讨了这 10 种血浆蛋白的潜在作用。GO 富集分析显示, 这些蛋白富集在与 T 细胞信号传导 ($P<0.05$)、淋巴细胞增殖 ($P<0.05$)、细胞膜结构 ($P<0.05$) 和突触功能 ($P<0.05$) 相关的生物学过程。见图 3。

KEGG 富集分析鉴定出 10 种血浆蛋白的两个富集途径: 产生 IgA 的肠道免疫网络 ($P<0.05$) 和 ErbB 信号通路 ($P<0.05$)。见图 4。

3 讨 论

本研究采用两样本 MR 方法, 评估了 4 907 种血浆蛋白与焦虑障碍的因果关系, 识别出 10 种与焦虑障碍相关血浆蛋白。其中, SPATA9 和 PDE5A 水平是焦虑障碍的保护因素, 而 ERBB4、LSAMP、CRYGD、BTN3A3、SERPINB13、ICOSLG、DNAJB11 和 TREML1 水平升高则可能增加焦虑障碍的发生风险。功能富集分析进一步揭示了这些蛋白主要参与神经发育、突触功能以及免疫调节等关键生物学过程。

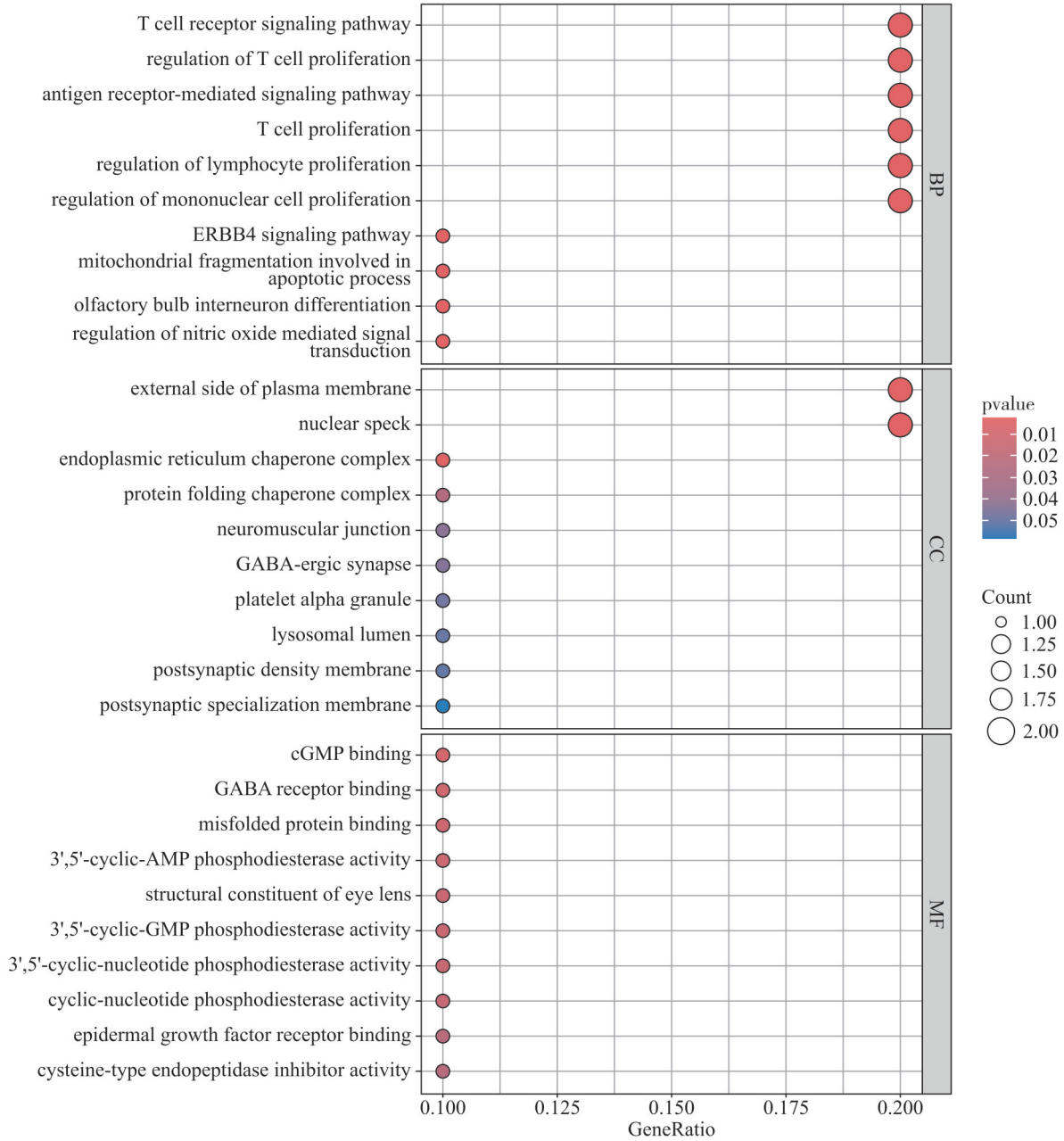


图3 GO富集分析气泡图

Figure 3 Bubble plot of the GO enrichment analysis

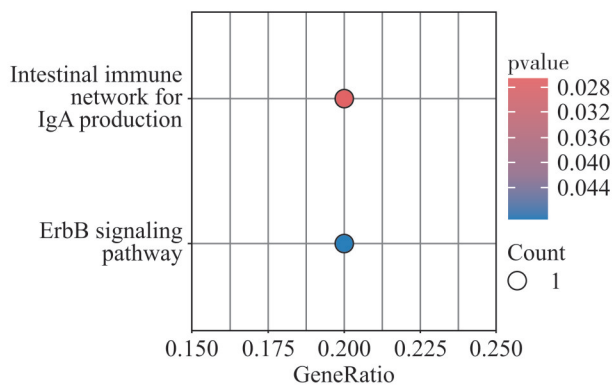


图4 KEGG富集分析气泡图

Figure 4 Bubble plot of the KEGG enrichment analysis

本研究结果显示,与神经发育密切相关的蛋白 ERBB4 和 LSAMP 是焦虑障碍的潜在危险因素,从遗传因果层面说明神经发育异常对焦虑障碍发病的重要影响。ERBB4 作为神经调节蛋白 1 (neuregulin-1, NRG-1) 信号通路的关键受体,广泛参与神经元迁移、突触形成及可塑性调节^[18]。既往基于脑组织与动物模型的研究表明,边缘系统(如杏仁核)中的 NRG1/ERBB4 信号传导对调控焦虑样行为至关重要,该通路功能异常可能导致 GABA 能抑制性突触传递受损,进而诱发焦虑^[19-21]。本研究利用大规模人群遗传数据,从血浆蛋白层面分析了 ERBB4 与焦

虑障碍的潜在因果关系,且富集分析中的“ErbB 信号通路”富集结果,进一步支持该通路在焦虑障碍发病机制中的重要作用。LSAMP(边缘系统相关膜蛋白)主要参与神经黏附与突触稳定性的维持^[22]。本研究结果显示,LSAMP 水平升高可能增加焦虑障碍的发生风险,这一结果与既往人群遗传学研究报道的 LSAMP 基因多态性与焦虑谱系障碍(尤其是惊恐障碍)的关联性结果一致^[23]。尽管有研究在动物基因敲除模型中观察到不同的行为学表现^[24],这可能与物种差异或发育过程中出现的分子代偿机制相关^[25]。这种差异提示,LSAMP 的功能具有时空特异性:其在发育阶段的长期缺失可能触发代偿通路,掩盖其在成体中对突触稳态的即时调节作用,而本研究捕捉到的血浆水平变化可能更直接地反映了其当下的病理生理状态。

本研究中,BTN3A3、TREML1 和 ICOSLG 这三种免疫调节蛋白是焦虑障碍的潜在危险因素,为“免疫-神经”交互在焦虑障碍病理生理机制中的作用提供了因果性支持。这些蛋白均参与 T 细胞活化、增殖及免疫应答调节^[26-27]。其中,关于 BTN3A3,既往 GWAS 结果已提示其与焦虑障碍相关^[28]。这些蛋白可能通过调控外周免疫细胞(如 T 淋巴细胞)的活化和细胞因子(如 IL-6、TNF- α)的释放,间接影响血脑屏障的通透性以及中枢神经系统的神经免疫稳态。外周免疫系统的激活状态可能通过多种途径(如迷走神经传入、细胞因子渗透)向大脑传递“危险”信号,从而诱发或加剧焦虑样行为^[8]。富集分析结果显示,“T 细胞信号传导”和“产生 IgA 的肠道免疫网络”等通路的富集,也表明免疫系统失调可能是焦虑障碍重要的外周生物学基础。

本研究表明,SPATA9 和 PDE5A 可能是焦虑障碍的潜在保护因素。PDE5A 是降解环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)的关键酶^[29],抑制其活性可升高细胞内 cGMP 水平,进而激活蛋白激酶 G(protein kinase G, PKG)信号通路,该通路在血管舒张、神经可塑性及神经递质释放中均发挥重要作用^[30]。PDE5A 抑制剂(如西地那非)在动物模型及部分临床研究中显示出改善情绪症状的潜力^[31]。本研究结果从遗传层面支持了 PDE5A 及其调控的 cGMP-PKG 信号通路在情绪障碍中的保护作用。尽管 SPATA9 的功能研究主要集中于生殖系统^[32],但在本研究中 SPATA9 的保护性关联提示了其在神经系统或其他组织中可能具有未被揭示的功能。

此外,CRYGD(γ -晶状体蛋白)、SERPINB13(丝氨酸蛋白酶抑制剂 B13)及 DNAJB11(热休克蛋白 40 家族成员)三种蛋白作为潜在危险因素与焦虑障碍相关,拓宽了对疾病分子基础的认识。它们功能各异:DNAJB11 参与内质网蛋白折叠,可能影响神经蛋白质稳态;SERPINB13 通过抑制组织蛋白酶等参与神经免疫调节;而主要表达于晶状体的 CRYGD 也可能在中枢神经系统中扮演未知角色。这一结果提示焦虑障碍的病理生理机制可能涉及多系统、多层次的蛋白功能失调。

综上所述,本研究从遗传因果视角系统分析了血浆蛋白与焦虑障碍的因果关联,鉴定出多种潜在危险因素和保护因素,这些血浆蛋白的生物学功能涵盖神经发育与免疫调节等核心生物学过程。研究结果不仅深化了对焦虑障碍病理生理机制的理解,也为开发基于血液的生物标志物及探索潜在干预靶点(如 ERBB4 信号通路及 PDE5A 相关靶点)提供了重要的遗传学线索。本研究局限性:首先,所用数据均来自欧洲人群,结论在其他人群中的普适性有待验证;其次,MR 分析虽能有效控制混杂,但不能完全排除残留混杂或未知水平多效性的影响;此外,血浆蛋白水平能否准确反映其在中枢神经系统中的作用尚不明确,血脑屏障的存在可能影响内-外周相关性。因此,这些血浆蛋白的具体生物学机制仍需通过实验进一步验证。

参考文献

- [1] Yang X, Fang Y, Chen H, et al. Global, regional and national burden of anxiety disorders from 1990 to 2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Epidemiol Psychiatr Sci*, 2021, 30: e36.
- [2] GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet Psychiatry*, 2022, 9(2): 137-150.
- [3] Paulus MP, Stein MB. Difficult-to-treat anxiety: a neurocomputational framework [J]. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 2025, 10(9): 918-925.
- [4] Pan HQ, Xia T, Zhang YY, et al. Unveiling the enigma of anxiety disorders and depression: from pathogenesis to treatment [J]. *Sci China Life Sci*, 2025.
- [5] Otto CM. Heartbeat: proteomics for predicting risk and identifying mechanisms of disease progression [J]. *Heart*, 2023, 109(24): 1799-1801.
- [6] Zhang R, Luo J, Wang T, et al. Identifying novel protein biomarkers with cross-psychiatric disorders effects and potential

- intervention targets: evidence from proteomic-Mendelian randomization [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2025, 139: 111396.
- [7] Pitharouli MC, Hagenaars SP, Glanville KP, et al. Elevated C-reactive protein in patients with depression, independent of genetic, health, and psychosocial factors: results from the UK Biobank [J]. *Am J Psychiatry*, 2021, 178(6): 522-529.
- [8] Corsi-Zuelli F, Schneider AH, Santos-Silva T, et al. Increased blood neutrophil extracellular traps (NETs) associated with early life stress: translational findings in recent-onset schizophrenia and rodent model [J]. *Transl Psychiatry*, 2022, 12(1): 526.
- [9] 张英涵, 林关宁. 基于数量性状转座子数据鉴定焦虑障碍易感基因的研究 [J]. *生物医学工程学报*, 2023, 44(4): 412-416.
- Zhang YH, Lin GN. Identification of anxiety disorder susceptibility genes based on quantitative trait loci data [J]. *Progress in Biomedical Engineering*, 2023, 44(4): 412-416.
- [10] Purves KL, Coleman JRI, Meier SM, et al. A major role for common genetic variation in anxiety disorders [J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(12): 3292-3303.
- [11] Suhre K. Genetic associations with ratios between protein levels detect new pQTLs and reveal protein-protein interactions [J]. *Cell Genom*, 2024, 4(3): 100506.
- [12] Sanderson E, Glymour MM, Holmes MV, et al. Mendelian randomization [J]. *Nat Rev Methods Primers*, 2022, 2: 6.
- [13] Ferkingstad E, Sulem P, Atlason BA, et al. Large-scale integration of the plasma proteome with genetics and disease [J]. *Nat Genet*, 2021, 53(12): 1712-1721.
- [14] Xie W, Li J, Du H, et al. Causal relationship between PCSK9 inhibitor and autoimmune diseases: a drug target Mendelian randomization study [J]. *Arthritis Res Ther*, 2023, 25(1): 148.
- [15] Kettunen J, Demirkan A, Würtz P, et al. Genome-wide study for circulating metabolites identifies 62 loci and reveals novel systemic effects of LPA [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11122.
- [16] Yavorska OO, Burgess S. MendelianRandomization: an R package for performing Mendelian randomization analyses using summarized data [J]. *Int J Epidemiol*, 2017, 46(6): 1734-1739.
- [17] Verbanck M, Chen CY, Neale B, et al. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases [J]. *Nat Genet*, 2018, 50(5): 693-698.
- [18] Batista-Brito R, Majumdar A, Nuño A, et al. Developmental loss of ErbB4 in PV interneurons disrupts state-dependent cortical circuit dynamics [J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(7): 3133-3143.
- [19] 杜健, 刘薇. NRG1/ErbB4 信号通路与焦虑障碍关联的研究进展 [J]. *神经疾病与精神卫生*, 2021, 21(6): 442-445.
- Du J, Liu W. Research progress on the relationship between NRG1/ErbB4 signaling pathway and anxiety disorder [J]. *Journal of Neuroscience and Mental Health*, 2021, 21(6): 442-445.
- [20] Chen M, Li Y, Liu Y, et al. Neuregulin-1-dependent control of amygdala microcircuits is critical for fear extinction [J]. *Neuropharmacology*, 2021, 201: 108842.
- [21] Sung K, Jeong MJ, Yoo T, et al. ErbB4 precludes the occurrence of PTSD-like fear responses by supporting the bimodal activity of the central amygdala [J]. *Exp Mol Med*, 2024, 56(12): 2703-2713.
- [22] Sharma K, Schmitt S, Bergner CG, et al. Cell type- and brain region-resolved mouse brain proteome [J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(12): 1819-1831.
- [23] Guo MG, Reynolds DL, Ang CE, et al. Integrative analyses highlight functional regulatory variants associated with neuropsychiatric diseases [J]. *Nat Genet*, 2023, 55(11): 1876-1891.
- [24] Gryksa K, Schmidtner AK, Masís-Calvo M, et al. Selective breeding of rats for high (HAB) and low (LAB) anxiety-related behaviour: a unique model for comorbid depression and social dysfunctions [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2023, 152: 105292.
- [25] Bregin A, Kaare M, Jagomäe T, et al. Expression and impact of Lsamp neural adhesion molecule in the serotonergic neurotransmission system [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2020, 198: 173017.
- [26] Mamedov MR, Vedova S, Freimer JW, et al. CRISPR screens decode cancer cell pathways that trigger $\gamma\delta$ T cell detection [J]. *Nature*, 2023, 621(7977): 188-195.
- [27] Dong Y, Hu X, Xie S, et al. ICOSLG-associated immunological landscape and diagnostic value in oral squamous cell carcinoma: a prospective cohort study [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1257314.
- [28] Meier SM, Tronetti K, Purves KL, et al. Genetic variants associated with anxiety and stress-related disorders: a genome-wide association study and mouse-model study [J]. *JAMA Psychiatry*, 2019, 76(9): 924-932.
- [29] Jing G, Xia Z, Lei Q. Co-expression of soluble guanylyl cyclase subunits and PDE5A shRNA to elevate cellular cGMP level: a potential gene therapy for myocardial cell death [J]. *Technol Health Care*, 2023, 31(3): 901-910.
- [30] Bai Z, Li P, Gao X, et al. Exploring PDE5A upregulation in bipolar disorder: insights from single-nucleus RNA sequencing of human basal ganglia [J]. *Transl Psychiatry*, 2024, 14(1): 494.
- [31] Al-Kuraisy HM, Alsaidan AA, Al-Gareeb AI, et al. Sildenafil and depression: true or false prophecy [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(10): 3108-3109.
- [32] Sujit KM, Singh V, Trivedi S, et al. Increased DNA methylation in the spermatogenesis-associated (SPATA) genes correlates with infertility [J]. *Andrology*, 2020, 8(3): 602-609.

(收稿日期: 2025-08-21)

(本文编辑: 陈霞)