·生命科学与新药探索·

基于网络药理学的抗精神病药物作用靶点研究

车越，吴倩媛，茹原芳 *

（中国药科大学理学院，江苏 南京 211198）

[摘要] **目的** 基于网络药理学预测抗精神病药物的作用靶点与通路。**方法** 通过 Drugbank 和 STRING 数据库，构建抗精神病药物的蛋白质相互作用网络，根据度值筛选出核心靶点；将靶点基因导入 DAVID 分析平台，进行基因本体（gene ontology，GO）富集分析和 KEGG 通路分析；最后通过 ChEMBL 数据库筛选出高亲和力的药物 - 靶点结合体，考察其在人体内的高表达部位。**结果** 共检索出 139 个靶点。通过富集分析，发现靶基因主要集中在大脑、肝、血液和海马体中；通过蛋白质相互作用网络分析，得到一个由 118 个相互作用显著的靶基因组成的蛋白质 - 蛋白质相互作用网络；通过通路分组网络分析，确定了 43 条重要通路，应用聚类分析将其分为 5 个子网络；通过组织受体组学分析，在多巴胺受体的靶点上发现了显著的脑区特异性靶点 - 药物相互作用。**结论** 抗精神病药物对患者的治疗作用具有多成分、多靶点、多通路的特点，通过研究为抗精神病药物作用靶点的生物学解释和抗精神病药物的作用机制提供了新思路。

[关键词] 网络药理学；组织受体学；抗精神病药物；通路分析

[中图分类号] R96 [文献标志码] A [文章编号] 1001-5094（2025）05-0542-12

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.20250045

Targets of Antipsychotic Drugs Based on Network Pharmacology

CHE Yue, WU Qianyuan, RU Yuanfang

(School of Science, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

[Abstract] **Objective** This study aimed to predict the target and pathway of antipsychotic drugs based on network pharmacology. **Methods** The protein-protein interaction network of antipsychotic drugs was constructed through Drugbank and STRING databases, and the core targets were screened out according to the degree values. The target genes were introduced into the DAVID analysis platform for GO analysis and KEGG pathway analysis. Finally, high-affinity drug-target combinations were screened out through the ChEMBL database, and their high expression sites in human body were investigated. **Results** A total of 139 targets were retrieved. Through enrichment analysis, it was found that the target genes were mainly concentrated in brain, liver, blood and hippocampus. Through the analysis of protein-protein interaction (PPI) network, a PPI network composed of 118 target genes with significant interaction was obtained. Through packet network analysis, 43 important paths were identified, and were divided into 5 subnetworks by cluster analysis. Through tissue receptor omics analysis, significant specific target-drug interactions of brain region were identified at dopamine receptor targets. **Conclusion** The therapeutic effect of antipsychotic drugs on patients has the characteristics of multi-component, multi-target and multi-pathway. This study provides a new idea for the biological explanation of the target of antipsychotic drugs and the study of the mechanism of action of antipsychotic drugs.

[Key words] network pharmacology; tissue receptor science; antipsychotic drug; pathway analysis

近年来，精神药物研究领域已成为药物研发的热点，大量新型抗精神病药物不断涌现，陆续进入临床试验阶段[1-3]。然而，尽管全球药物摄入量和可用性不断增长，此类药物的临床治疗效率却较为低下，导致多种不良反应的发生和严重的患者依从性问题。随着全球临床患病率的不断提升，精神分裂症等精神疾病正成为亟待解决的生物医学问题[4-6]。

2007年由英国药理学家Hopkins首次提出的网络药理学研究为研究人员提供了药物发现的新思路[7]。网络药理学基于系统生物学、基因组学、多向药理学、蛋白组学等学科理论，运用高通量组学数据分析、网络数据库检索和计算机模拟等技术来揭示“药物-基因-靶点-疾病”之间多层次、相互作用的生物网络关系，以此来预测药物治疗疾病的发生发展过程，这极大地推进了药物作用机制的发现与药物靶

接受日期：2024-05-27

基金项目：江苏省药品监督管理局课题项目（No. 202102）

* 通信作者：茹原芳，副教授

研究方向：药物警戒，生物统计

E-mail：ruyuanfangmm@163.com

点的鉴定[8]。Sun 等[9]已基于网络关系对抗精神药物的药效、不良反应等等进行评估。Gao 等[10]也基于网络药理学与组织受体分析探讨了抗精神病药物的作用靶点，推动了对精神分裂症等疾病在神经生物学与药理学方面的认知。但目前，基于网络药理学关于精神分裂症的研究还不够深入，本次研究涉及了更多新出现的抗精神病药物，在网络药理学的基础上，结合组织受体组学分析和通路分组网络分析，为抗精神病药物可能的作用靶点与分子机制提供思路。

1 材料与方法

1.1 抗精神病药物靶点确定及组织富集分析

以“抗精神病药物”为检索对象，在 ATC N05 类药物的基础上，通过文献检索进一步收集可用于治疗精神分裂症的药物，最后共计纳入研究的药物有 72 种。

为了获取药物的相关靶点，通过 Drugbank 数据库（5.0 版）检索纳入研究的药物，收集每种药物对应的靶点、酶、转运蛋白及载体信息。在本研究中，提取了每种抗精神病药物的药物名称、Drugbank ID、靶基因、靶类型及对应的 uniprot 等信息。

获取相应的药物靶点后，通过 DAVID 数据库对不同组织中的靶基因进行表达富集分析，依据 P 值判断表达较高的组织或器官，当 $P < 0.05$ 时具有显著性。

1.2 抗精神病药物靶标的蛋白质-蛋白质相互作用网络的构建和分析

通过 STRING 数据库对目标靶点进行分析，并结合蛋白质-蛋白质相互作用（protein-protein interaction，PPI）数据构建 PPI 网络。

将提取的抗精神病药物靶基因输入 STRING 数据库，筛选条件中物种选择“Homo sapiens”，进行 PPI 网络分析；设定置信度为中等置信度（0.4），获得靶点蛋白相互作用网络、度中心性（degree）、介数中心性（betweenness centrality）等网络拓扑特征值等数据，将数据导入到 Cytoscape3.7.1 软件构建靶点蛋白 PPI 网络图[11]。可视化过程中将节点度映射到节点颜色，将介数中心性映射到网络视图中的节点大小。

1.3 抗精神病药物靶点的 GO 富集分析和 KEGG 分析

1.3.1 GO 功能富集分析 将提取的抗精神病药物靶点蛋白导入到 DAVID 数据库中，设定阈值为 $P < 0.01$，进行基因本体（gene ontology，GO）富集分析，将生物过程（biological process，BP）、分子功能（molecular function，MF）和细胞组分（cellular component，CC）3 个基因功能注释。

1.3.2 KEGG 通路富集分析 将交集靶点蛋白导入到 DAVID 数据库进行京都基因与基因组百科全书（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes，KEGG）通路分析，获得关键信号通路数据。

为了减少通路的冗余性，本研究也采用 DAVID 数据库中的聚类算法将相似的通路分为一组。算法采用 Kappa 值度量 2 个通路之间基因的相似度，并采用模糊启发式聚类根据 Kappa 值对相似通路进行分组。通路间共享的基因越多，它们被分组在一起的可能性就越大。研究设定聚类严格性为中等，kappa 相似度阈值设为 0.35，每个簇内样本数最小值设为 4。分组富集分数是相应簇中成员 P 值的几何平均值，用于对其生物显著性进行排序，排名靠前的通路组最有可能具有一致的较低的通路成员 P 值。由于模糊启发式聚类存在 1 条通路被 2 组均包含的情况，结果将该通路保存在 P 值更显著的簇内。

1.4 组织受体学分析

为了评估从网络分析中鉴定的靶标是否可以与中枢神经系统中的相关抗精神病药物有显著相互作用，通过组织受体组学方法分析收集到抗精神病药物中数量最多的前 10 个靶标，以及 PPI 网络中介数中心性最高的前 10 个靶标。

从 ChEMBL 数据库中提取目标靶点与每一种药物的体外结合亲和力的药物-靶生物活性数据。对于每个靶点，比较其与相互作用的抗精神病药物间的结合亲和力（K_i）并获得具有最高亲和力的药物。通过 BioGPS 网络工具获得组织特异性基因表达数据，使用数据集“GeneAtlas U133A，gcrma”，其包括人类 77 种不同组织的全基因组表达数据[12]。获得每个组织中每个目的基因的表达水平，并将其标准化。通过整合药物靶点生物活性数据（K_i）和组织特异性基因表达数据（Z），计算药物特异性组

织靶点评分（组织受体评分，*H* 评分），对应的公式为公式 1：

$$H = -\log_{10} K_i \times Z \qquad （公式 1）$$

通过广义极端学生化偏差（generalized extreme studentized deviate，GESD）检验特异值识别具有显著组织感受器评分的靶点。

2 结果

2.1 抗精神病药物靶点的鉴定及组织富集分析

结合文献及 ATC N05 类抗精神病药物，共检索到 72 种用于治疗精神分裂症及相关精神障碍的抗精神病药物，在 Drugbank 数据库中提取这些药物的详细信息。其中有 15 种药物在 Drugbank 数据库中未能查询到相关靶标信息，从其余 57 种抗精神病药物中共提取了 139 个靶基因（包括靶点、酶、转运蛋白、载体），在靶标列表 1 中列出，与抗精神病药物相互作用数量最多的前 20 个靶标。其中，排名前 10 的靶标依次为：多巴胺受体 D2（dopamine receptor D2，*DRD2*），5-羟色胺 2A 受体（5-hydroxytryptamine receptor 2A，*HTR2A*），细胞色素 P450 2D6 酶（cytochrome P450 2D6，*CYP2D6*），*DRD1*，α_{1A} 肾上腺素能受体（alpha-1A adrenergic receptor，*ADRA1A*），细胞色素 P450 3A4 酶（cytochrome P450 3A4，*CYP3A4*），*DRD3*，5-羟色胺受体 1A（5-hydroxytryptamine receptor 1A，*HTR1A*），组胺受体 H1（histamine H1 receptor，*HRH1*），5-羟色胺受体 2C（5-hydroxytryptamine receptor 2C，*HTR2C*）（见表 1）。

表 1 抗精神病的药物靶点（前 20 位）

Table 1 Drug targets for antipsychotics (top 20)

类型	基因名称	uniprot	名称	数量 / 个
靶点	*DRD2*	P14416	多巴胺受体 D_2	52
靶点	*HTR2A*	P28223	5-羟色胺受体 2A	42
酶	*CYP2D6*	P10635	细胞色素 P450 2D6	31
靶点	*DRD1*	P21728	多巴胺受体 D_1	31
靶点	*ADRA1A*	P35348	α_{1A} 肾上腺素能受体	30
酶	*CYP3A4*	P08684	细胞色素 P450 3A4	27
靶点	*DRD3*	P35462	多巴胺受体 D_3	24
靶点	*HTR1A*	P08908	5-羟色胺受体 1A	23
靶点	*HRH1*	P35367	组胺受体 H1	22
靶点	*HTR2C*	P28335	5-羟色胺受体 2C	22
靶点	*ADRA1B*	P35368	α_{1B} 肾上腺素能受体	21
转运蛋白	*ABCB1*	P08183	多药耐药蛋白	19
靶点	*HTR7*	P34969	5-羟色胺受体 7	18
靶点	*ADRA2A*	P08913	α_{2A} 肾上腺素能受体	17
靶点	*ADRA2C*	P18825	α_{2C} 肾上腺素能受体	17
靶点	*DRD4*	P21917	多巴胺受体 D_4	17
载体	*ALB*	P02768	血清白蛋白	16
靶点	*CHRM1*	P11229	毒蕈碱乙酰胆碱受体 M1	16
靶点	*HTR6*	P50406	5-羟色胺受体 6	15
靶点	*ADRA2B*	P18089	α_{2B} 肾上腺素能受体	14

通过表达富集分析，发现抗精神病药物靶基因主要富集在脑相关组织中。排名前 5 的依次为：涉及 71 个靶基因的脑组织（$P=0.024$），涉及 47 个靶基因的肝组织（$P=0.040$），涉及 18 个靶基因的血液（$P=1.87\times10^{-5}$），涉及 13 个靶基因的海马体（$P=0.013$），涉及 9 个靶基因的乳腺（$P=0.020$）[13-15]。表达富集分析的全部结果如表 2 所示。

2.2 抗精神病药物靶点蛋白质相互作用网络的构建与分析

将与抗精神病药物相关的 139 个靶点导入到

STRING 数据库中进行高置信度 PPI 的搜索，得到了一个包含 118 个相互关联靶基因的 PPI 网络。将文件导入 Cytoscape 3.7.1 构建 PPI 网络（见图 1）。

表 2 富集表达分析

Table 2 Enrichment expression analysis

组织	基因数量/个	占比/%	*P* 值	基因
大脑	71	52.99	2.41×10^{-02}	*CHRM2, CHRM3, GABRB1, CHRM1, CHRM4, CHRM5, HTR2B, HTR2C, AKR1B1, HTR2A, ADRA1B, HTR4, SLC6A2, SLC6A3, SLC6A4, HTR6, HTR7, IMPA1, CYP2D6, SLCO2B1, SMPD1, SLC18A1, SLC18A2, KCNH2, SIGMAR1, HTR3B, OPRM1, ADRA2C, GABRG2, GABRG1, AR, SCNN1B, CYP2E1, CES1, SLC47A2, OPRD1, ABCB1, GSTP1, ADRB2, MCHR1, GRIN2A, HRH2, DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, GRIA3, DRD5, GABRA2, BCHE, GABBR2, GABRA1, GABBR1, HTR1E, HTR1F, GABRA5, GABRA3, HTR1A, AKR1C3, OPRK1, FMO3, HTR5A, GRIN2C, GRIN2B, GRIN1, GRIN2D, GRIN3A, CALY, ALB, CYP1A1, CALM1*
肝	47	35.07	3.96×10^{-02}	*GSK3B, ORM1, DDC, GSTP1, SLC22A1, AKR1D1, ABCB11, CYP2C19, CYP3A4, ORM2, ADRA1A, CYP2C18, MCHR1, CYP3A5, SLCO1B1, CA3, HRH2, CYP2D6, CA2, SLCO2B1, UGT1A4, AOX1, UGT1A9, XDH, CYP2J2, BCHE, ABCC2, UGT1A1, AKR1C1, UGT2B15, SIGMAR1, AKR1C3, AKR1A1, AKR1C2, AKR1C4, FMO3, CYP2C9, AR, CYP2A6, CYP2C8, CYP1A2, ALB, CYP1A1, S100A4, CYP2E1, CALM1, CES1*
血液	18	13.43	1.87×10^{-05}	*SLC22A3, UGT1A1, GSTP1, AKR1C1, TNNC1, HTR3A, ADRB2, OPRM1, AR, CYP2C9, CYP2C8, HRH3, CYP2D6, CYP1A1, CALM1, DRD2, CES1, ABCG2*
海马体	13	9.70	1.26×10^{-02}	*KCNH2, GABBR2, CBR1, HTR2C, ADRA1D, HTR3A, HTR4, ADRA1A, GRIN1, HRH3, IMPA1, GRIA3, ABCG2*
乳腺	9	6.72	1.96×10^{-02}	*CYP2C9, SLCO1B1, CBR1, CYP2C8, CYP2A6, UGT2B15, SIGMAR1, AKR1D1, BIRC5*
小肠	8	5.97	4.37×10^{-02}	*SLC47A2, AKR1B10, AKR1E2, HTR3A, HTR3B, HTR4, XDH, ABCG2*
膀胱	7	5.22	7.49×10^{-03}	*IMPA1, CA2, GSTP1, AKR1C3, AKR1B1, AKR1C2, CALM1*
成人全脑	4	2.99	2.30×10^{-02}	*AR, GABRB1, HTR1B, ADRB2*
纹状体	3	2.24	4.77×10^{-04}	*OPRD1, HTR6, DRD2*
外周静脉血	3	2.24	7.12×10^{-04}	*CYP2J2, CYP2C9, CYP2C19*
鼻黏膜	3	2.24	9.92×10^{-04}	*SCNN1G, SCNN1B, SCNN1A*

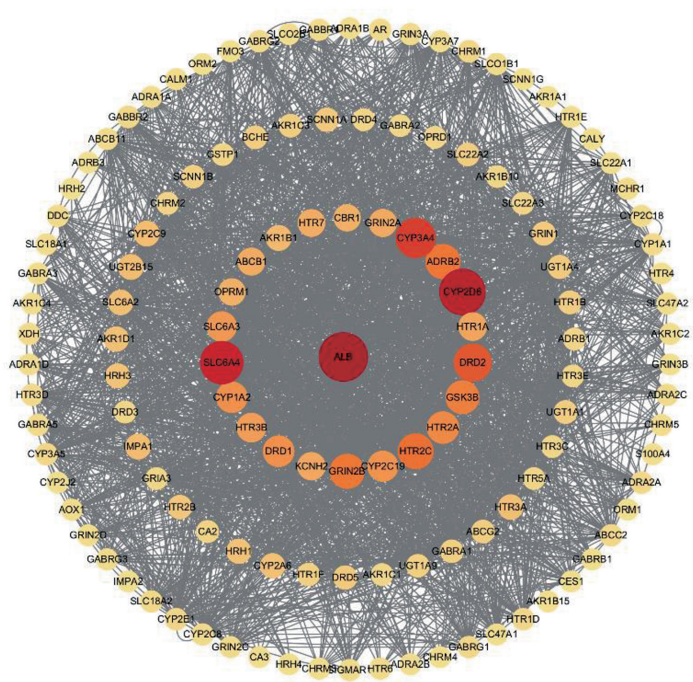


图 1 蛋白质-蛋白质相互作用网络关系图

Figure 1 PPI network diagram

图中靶点的介数中心性越大则靶点的圆圈越大；靶点支线越多则节点度越大。通过网络分析，白蛋白（Albumin，*ALB*）、*CYP2D6*、溶质载体6A4（solute carrier family 6 member 4，*SLC6A4*）、*CYP3A4*、*DRD2*、*HTR2C*、β-2肾上腺素受体基因（adrenoceptor β2，*ADRB2*）、谷氨酸离子型受体NMDA亚型2B子单位基因（glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 2B，*GRIN2B*）、糖原合酶激酶3β基因（glycogen synthase kinase 3β，*GSK3B*）、*HTR2A*等基因是节点度和介数中心度最高的目标基因。其中*CYP2D6*和*CYP3A4*均为细胞色素P450酶，在外源性化合物（包括药物和毒物）和内源性物质的生物转化中起着十分重要的作用，它的活性影响着药物的代谢速率，能够加快药物在血浆中的清除率[16-18]。*ALB*为肝实质细胞合成的蛋白质，生理作用主要包括维持血浆胶体渗透压的恒定、血浆白蛋白的运输功能、调节这些激素和药物代谢等；*DRD2*属于D2类受体，与抑制型G蛋白$G_{i/o}$偶联，抑制第二信使环磷酸腺苷（cyclic adenosine monophosphate，cAMP）的生成，也是精神分裂症的主要靶点[19]；*HTR2A*与*HTR2C*均为血清素受体，本研究认为该类受体在抑郁症等精神类疾病中起着至关重要的作用[20-21]，且*HTR2A*与各种中枢生理功能相关，包括情绪调节、记忆、睡眠、伤害感受、进食和奖励行为，*HTR2A*也被认为可以控制心血管系统。

网络分析的目标基因与多种抗精神病药物靶点相互作用，如肾上腺素受体、细胞色素P450酶、多巴胺受体、γ-氨基丁酸A型（γ-aminobutyric acid sub-type A，$GABA_A$）受体、组胺受体、5-羟色胺受体，提示这些基因与其他基因高度相关，可能在抗精神病药物的PPI靶点网络中发挥重要的调控作用。

2.3 抗精神病药物作用靶点通路分组网络的构建与分析

将提取到的139个抗精神病药物相关靶点上传至DAVID数据库进行GO富集分析，以$P < 0.01$筛选排名靠前的10个条目，结果如图2～4所示。GO功能可分3类：生物过程、分子功能和细胞组成。生物过程靶点主要涉及化学突触传递、G蛋白偶联受体信号通路的调节以及神经系统过程等，相关靶点影响调控着人体的神经递质释放和神经信号传递，包括感觉传递、运动控制、自主神经系统的调节等；分子功能过程靶点主要包括神经递质受体活性、参与调节突触后膜电位的递质门控离子通道活性、能量产生等，这些分子活动之间的关联在于它们在神经传递、代谢和细胞信号传导等方面发挥作用，共同参与了生物体内的调节和功能；细胞组分主要涉及神经元、突触前膜、突触后膜等神经网络的重要组成部分，与神经元和神经传递有关[22-24]。

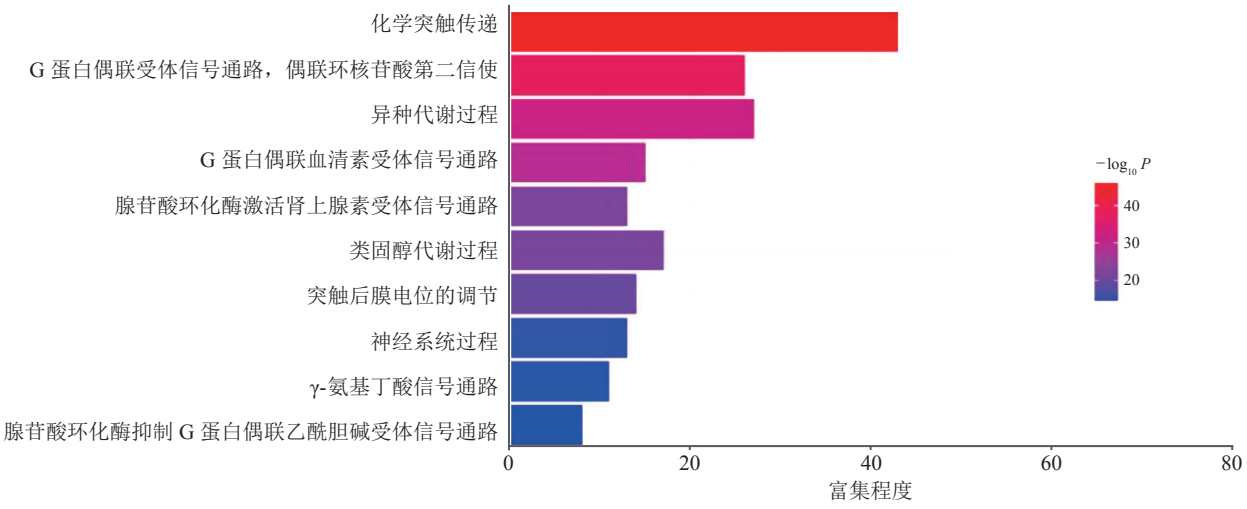


图2 GO富集分析BP图

Figure 2 BP diagram of GO enrichment analysis

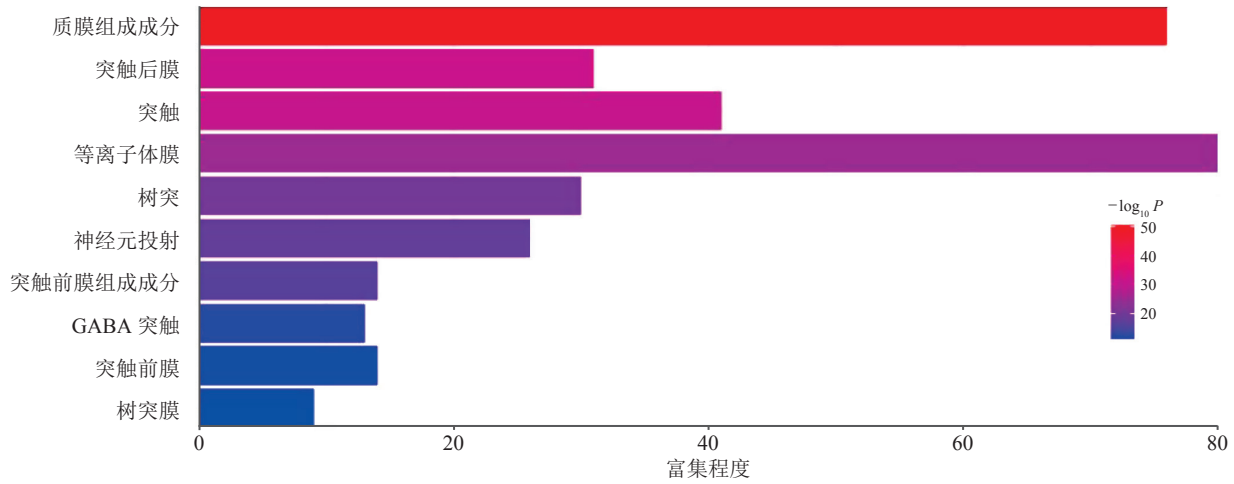


图 3 GO 富集分析 CC 图

Figure 3 CC diagram of GO enrichment analysis

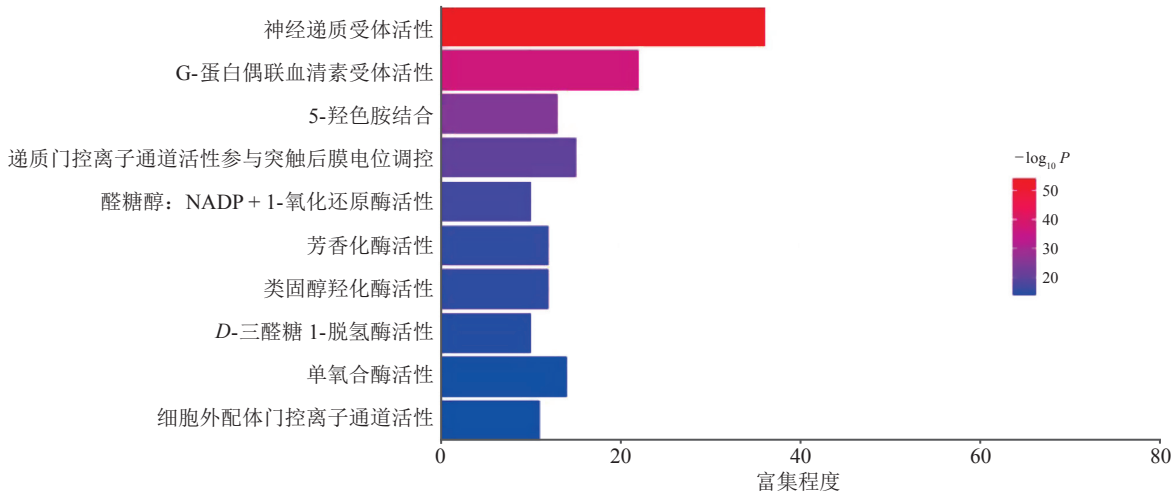
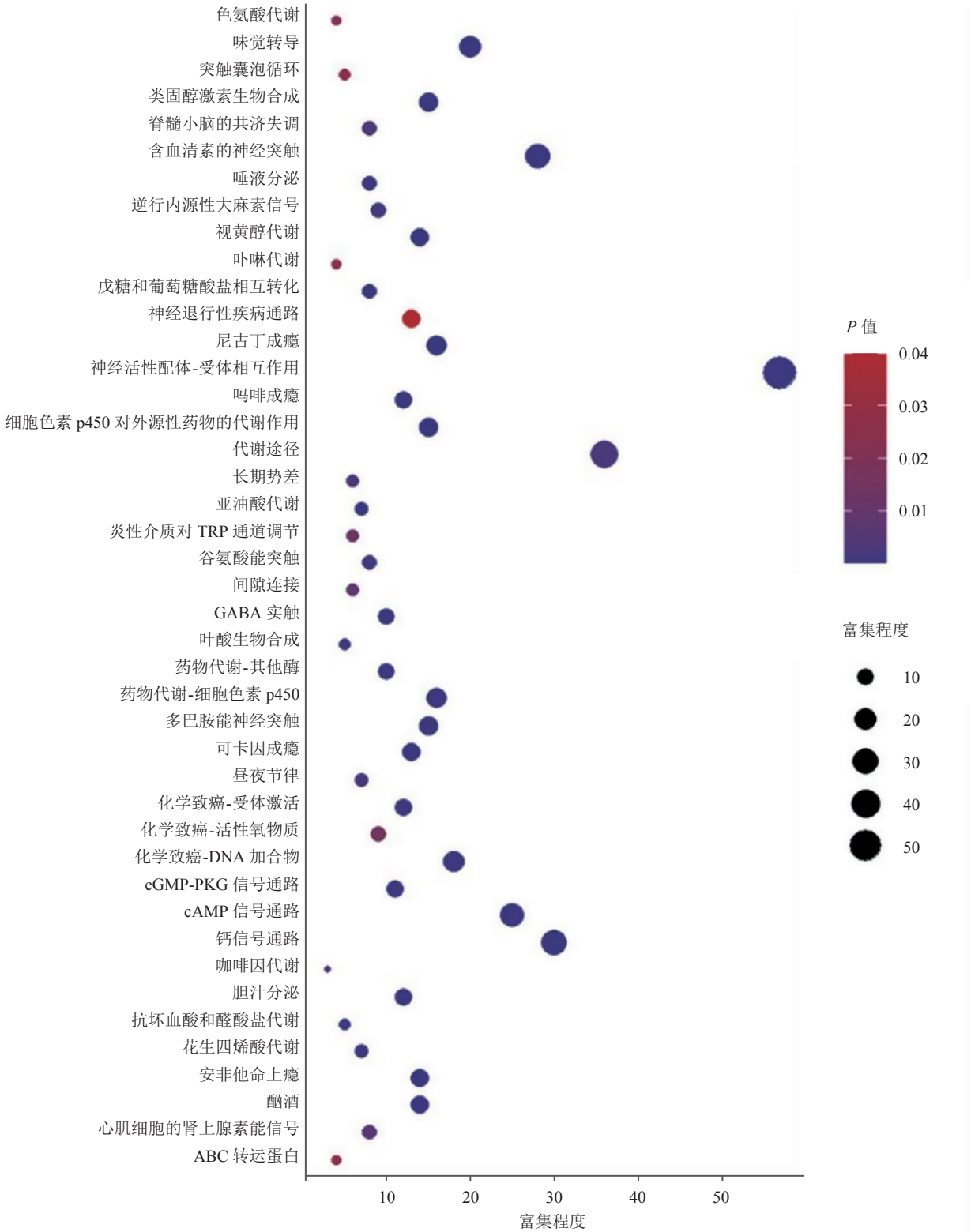


图 4 GO 富集分析 MF 图

Figure 4 MF diagram of GO enrichment analysis

通过通路富集分析，$P < 0.05$ 时，共获得 43 条抗精神病药物作用靶点的 KEGG 通路，注释分析结果通过气泡图展示（见图 5），其中气泡大小与基因数目成正比，抗精神病药物作用靶点的相关通路主要涉及药物代谢、细胞色素 P450 对外源性物质的代谢、钙信号通路、cAMP 信号通路、GABA 能突触等，以上通路可能在药物发挥药效中起到重要作用。

通过 DAVID 数据库的聚类分析方法，将抗精神病药物靶点通路显著地分为 5 个子网络。如表 3 所示，第 1 组包括药物代谢相关的通路，如化学致癌、药物代谢、类固醇激素生物合成、细胞色素 P450 对异种生物的代谢、视黄醇新陈代谢酶代谢等；第 2 组为 GABA 受体相关通路，包括尼古丁成瘾、吗啡成瘾、GABA 能突触与逆行内源性大麻素信号；第 3 组与血红素的合成相关，包括了戊糖和葡萄糖酸盐的相互转化与卟啉代谢；第 4 组为多巴胺受体相关通路，包括多巴胺能突触、可卡因成瘾、苯丙胺成瘾、酒精中毒等；第 5 组包括肾上腺素能受体和钙调素相关的信号通路，如环磷酸鸟苷-依赖性蛋白激酶（cyclic GMP-dependent protein kinase，CGMP-PKG）信号通路、心肌细胞中的肾上腺素能信号通路。



TRP：瞬时受体电位；GABA：γ- 氨基丁酸；cGMP-PKG：环磷酸鸟苷-依赖性蛋白激酶；ABC：ATP 结合盒转运蛋白

图 5 KEGG 富集分析气泡图

Figure 5 Bubble diagram of KEGG enrichment analysis

表 3 聚类通路分析

Table 3 Clustering path analysis

组别	通路 ID	通路名称	基因数/个	基因占比/%	相关基因名称	*P* 值
1	hsa05204	化学致癌-DNA 加合物	18	13.43	*CBR1, UGT1A1, GSTP1, UGT2B15, AKR1C2, CYP3A4, CYP2C19, CYP3A5, CYP2C18, CYP3A7, CYP2C9, CYP2A6, CYP2C8, CYP1A2, CYP1A1, UGT1A4, CYP2E1, UGT1A9*	5.83×10^{-17}
	hsa00982	药物代谢-细胞色素 P450	16	11.94	*UGT1A1, GSTP1, UGT2B15, FMO3, CYP3A4, CYP2C19, CYP3A5, CYP2C9, CYP2A6, CYP2C8, CYP2D6, CYP1A2, UGT1A4, AOX1, CYP2E1, UGT1A9*	5.34×10^{-14}
	hsa00140	类固醇激素合成	15	11.19	*UGT1A1, AKR1C1, UGT2B15, AKR1D1, AKR1C3, AKR1C2, AKR1C4, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, CYP1A2, CYP1A1, UGT1A4, CYP2E1, UGT1A9*	1.17×10^{-13}
	hsa00980	外源物代谢-细胞色素 P450	15	11.19	*CBR1, UGT1A1, GSTP1, AKR1C1, UGT2B15, CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9, CYP2A6, CYP2D6, CYP1A2, CYP1A1, UGT1A4, CYP2E1, UGT1A9*	3.41×10^{-12}
	hsa00830	视黄醇代谢	14	10.45	*UGT1A1, UGT2B15, CYP3A4, CYP3A5, CYP2C18, CYP3A7, CYP2C9, CYP2A6, CYP2C8, CYP1A2, CYP1A1, UGT1A4, AOX1, UGT1A9*	9.04×10^{-12}
	hsa00983	药物代谢-其他酶	10	7.46	*CYP2A6, UGT1A1, GSTP1, UGT2B15, UGT1A4, CYP2E1, CYP3A4, UGT1A9, XDH, CES1*	1.86×10^{-6}
	hsa01100	代谢途径	36	26.87	*DDC, GSTP1, AKR1D1, AKR1B1, CYP2C19, CYP3A4, CYP2C18, CYP3A5, CYP3A7, IMPA1, CA3, IMPA2, CA2, SMPD1, UGT1A4, AOX1, UGT1A9, XDH, CYP2J2, CBR1, UGT1A1, AKR1C1, UGT2B15, AKR1C3, AKR1A1, AKR1C2, AKR1C4, FMO3, CYP2C9, CYP2A6, CYP2C8, AKR1B10, AKR1B15, CYP1A2, CYP1A1, CYP2E1*	2.75×10^{-3}
2	hsa05033	尼古丁成瘾	16	11.94	*GABRA2, GABRA1, GABRB1, GABRA5, GABRA3, GRIN2C, GABRG3, GRIN2B, GABRG2, GABRG1, GRIN1, GRIN2D, GRIN2A, GRIN3B, GRIN3A, GRIA3*	2.67×10^{-18}
	hsa05032	吗啡成瘾	12	8.96	*GABRA2, GABBR2, GABRA1, GABRB1, GABBR1, GABRA5, GABRA3, DRD1, OPRM1, GABRG3, GABRG2, GABRG1*	5.95×10^{-8}
	hsa04727	GABA 能性突触	10	7.46	*GABRA2, GABBR2, GABRA1, GABRB1, GABBR1, GABRA5, GABRA3, GABRG3, GABRG2, GABRG1*	4.58×10^{-6}
	hsa04723	逆行内源性大麻素信号传导	9	6.72	*GABRA2, GABRA1, GABRB1, GABRA5, GABRA3, GABRG3, GABRG2, GRIA3, GABRG1*	1.25×10^{-3}
3	hsa00040	戊糖和葡萄糖酸盐的相互转化	8	5.97	*AKR1B10, UGT1A1, AKR1B15, UGT2B15, AKR1A1, UGT1A4, AKR1B1, UGT1A9*	6.15×10^{-7}
	hsa00860	卟啉代谢	4	2.99	*UGT1A1, UGT2B15, UGT1A4, UGT1A9*	2.33×10^{-2}
4	hsa05030	可卡因成瘾	13	9.70	*DDC, GRIN2C, GRIN2B, SLC6A3, GRIN1, GRIN2D, GRIN2A, GRIN3B, GRIN3A, DRD1, DRD2, SLC18A1, SLC18A2*	2.55×10^{-12}
	hsa05031	安非他命上瘾	14	10.45	*DDC, GRIN2C, GRIN2B, SLC6A3, GRIN1, GRIN2D, GRIN2A, GRIN3B, GRIN3A, DRD1, CALM1, SLC18A1, SLC18A2, GRIA3*	1.10×10^{-11}
	hsa04728	多巴胺能神经突触	15	11.19	*GSK3B, DDC, GRIN2B, SLC6A3, GRIN2A, CALY, DRD1, CALM1, DRD2, SLC18A1, DRD3, SLC18A2, GRIA3, DRD4, DRD5*	4.77×10^{-9}
	hsa05034	酗酒	14	10.45	*DDC, GRIN2C, GRIN2B, SLC6A3, GRIN1, GRIN2D, GRIN2A, GRIN3B, GRIN3A, DRD1, CALM1, DRD2, SLC18A1, SLC18A2*	2.62×10^{-6}
	hsa04724	谷氨酸能突触	8	5.97	*GRIN2A, GRIN3B, GRIN3A, GRIN2C, GRIN2B, GRIA3, GRIN1, GRIN2D*	1.27×10^{-3}
	hsa04713	昼夜夹带	7	5.22	*GRIN2A, CALM1, GRIN2C, GRIN2B, GRIA3, GRIN1, GRIN2D*	2.61×10^{-3}
	hsa04720	长期势差	6	4.48	*GRIN2A, CALM1, GRIN2C, GRIN2B, GRIN1, GRIN2D*	2.64×10^{-3}

续表 3

组别	通路 ID	通路名称	基因数/个	基因占比/%	相关基因名称	*P* 值
4	hsa05017	脊髓小脑的共济失调	8	5.97	*GRIN2A, GRIN3B, GRIN3A, GRIN2C, GRIN2B, GRIA3, GRIN1, GRIN2D*	4.36×10^{-3}
	hsa05022	神经退行性变性的途径-多重疾病	13	9.70	*CHRM3, GSK3B, CHRM1, SIGMAR1, CHRM5, GRIN2C, GRIN2B, SLC6A3, GRIN1, GRIN2D, GRIN2A, CALM1, GRIA3*	3.95×10^{-2}
	hsa05020	朊病毒疾病	8	5.97	*GSK3B, GRIN2A, GRIN3B, GRIN3A, GRIN2C, GRIN2B, GRIN1, GRIN2D*	9.51×10^{-2}
	hsa05010	阿尔茨海默病	10	7.46	*GSK3B, CHRM3, GRIN2A, CHRM1, CHRM5, CALM1, GRIN2C, GRIN2B, GRIN1, GRIN2D*	9.90×10^{-2}
5	hsa04022	cGMP-PKG 信号通路	11	8.21	*OPRD1, ADRB3, ADRA1D, ADRB1, ADRB2, CALM1, ADRA1B, ADRA2C, ADRA1A, ADRA2B, ADRA2A*	1.27×10^{-4}
	hsa04970	唾液分泌	8	5.97	*CHRM3, ADRB3, ADRA1D, ADRB1, ADRB2, CALM1, ADRA1B, ADRA1A*	3.55×10^{-4}
	hsa04261	心肌细胞中的肾上腺素能信号	8	5.97	*TNNC1, ADRA1D, ADRB1, CACNG1, ADRB2, CALM1, ADRA1B, ADRA1A*	6.51×10^{-3}
	hsa04924	肾素分泌	4	2.99	*ADRB3, ADRB1, ADRB2, CALM1*	7.60×10^{-2}

2.4 组织受体组学分析

依次提取出抗精神病药物收集到数量前 10 的靶点及在 PPI 网络中介数中心性前 10 的靶点，去除重复出现的靶点后，得到 *DRD2*，*HTR2A*，*CYP2D6*，*DRD1*，*ADRA1A*，*CYP3A4*，*DRD3*，*HTR1A*，*HRH1*，*HTR2C*，*ALB*，*SLC6A4*，*ADRB2*，*GRIN2B*，*GSK3B* 15 个靶标，对靶点进行组织受体学分析。分别查询选取靶点与纳入的抗精神病药物在 ChEMBL 数据库中的体外结合亲和力数据。通过 K_i 值的比较，筛选出的高亲和力的药物-靶点包括：*DRD2*-布南色林，*DRD3*-奋乃静，*HTR2A*-利培酮，*CYP2D6*-三氟哌多，*ADRA1A*-利培酮，*HTR1A*-依匹哌唑，*HRH1*-丙嗪，*HTR2C*-舍吲哚，*SLC6A4*-丙嗪。

结合人类 77 种不同组织的全基因组表达数据，本研究在不同的脑区域发现了显著的组织特异性靶向药物相互作用，包括尾状核的 *DRD1*-阿塞那平，尾状核和垂体中的 *DRD2*-布南色林，枕叶与前额皮质中的 *HTR2A*-利培酮，松果体中的 *HTR2C*-舍吲哚与 *SLC6A4*-丙嗪。此外，在肝等其他组织中也有一些显著的靶点-药物相互作用：心肌细胞中的 *ADR1A*-利培酮，肝中的 *HTR1A*-依匹哌唑，平滑肌与颈上神经节的 *HRH1*-丙嗪。具体的详情如表 4 所示。

表 4 通过组织感受器组学分析的脑区域中的显著靶药物相互作用

Table 4 Significant target-drug interactions in brain regions through the analysis of tissue receptoromics

靶点	药物	K_i/nm	组织	*Z* 值	*H* 值
DRD1	阿塞那平	8.90	尾状核	4.12	33.13
DRD2	布南色林	0.10	尾状核	3.75	36.89
DRD2	布南色林	0.10	垂体	3.82	37.59
HTR2A	利培酮	0.19	枕叶	3.65	35.48
			前额叶皮质	6.46	62.79
ADRA1A	利培酮	3.20	心肌细胞	5.36	45.49
HTR1A	依匹哌唑	0.12	肝	7.10	70.38
HRH1	丙嗪	0.40	平滑肌	3.39	31.86
			颈上神经节	5.20	48.92
HTR2C	舍吲哚	0.20	松果体	4.64	45.02
SLC6A4	丙嗪	46.00	松果体	7.75	56.89

3 结论

本研究结合 Drugbank 数据库从 72 种抗精神病药物中筛选出 139 个靶点。通过表达富集分析，发现抗精神病药物靶基因主要在脑、肝、血液、海马体等组织中表达显著富集。细胞色素 P450 酶中的大多数基因被鉴定为在肝和大脑中显著富集，这些研究表明，细胞色素 P450 酶代谢许多主要作用于肝以及中枢神经系统（central nervous system，CNS）的药物。在 139 个抗精神病药物靶点中，71 个靶基因在脑组织中富集，包括肾上腺素受体、细胞色素 P450 酶、多巴胺受体、$GABA_A$ 受体、组胺受体、5-羟色胺受体和毒蕈碱乙酰胆碱受体，表明抗精神病药物对精神疾病的多靶点作用。Kyotani 等 [24] 的研究阐明了谷氨酸受体、$GABA_A$ 受体及多巴胺受体均有望成为抗抑郁症及精神分裂症的靶点，印证了本研究的可行性，而 $GABA_A$ 受体在临床中处于显著变化状态也表明了精神类疾病治疗具有复杂多模式性。

通过 PPI 网络分析，得到了包含 118 个靶基因的 PPI 网络。在网络靶基因中，*ALB*，*CYP2D6*，*SLC6A4*，*CYP3A4*，*DRD2*，*HTR2C*，*ADRB2*，*GRIN2B*，*GSK3B* 和 *HTR2A* 是网络参数优先的靶基因，这些靶基因与多个抗精神病药物靶点及抗精神病药物相互作用，表明这些基因与其他基因高度相关，可能在抗精神病药物的 PPI 网络中发挥重要的调控作用。

通过路径富集分析，139 个抗精神病药物靶点在 43 条 KEGG 通路中显著富集，通过路径分组网络分析将其显著分组为 5 个子网络。细胞色素 P450 相关通路组、GABA 受体相关通路组、多巴胺受体相关通路组的鉴定，从系统生物学角度为抗精神病药物作用靶点的生物学功能提供了证据。此外，富集分析也表明肾上腺素受体和钙调蛋白相关信号通路、血红素合成相关通路与抗精神病药物作用机制存在关联 [25-26]。

通过组织受体组学分析，发现多巴胺受体（*DRD1*，*DRD2*）和 5-羟色胺受体（*HTR1A*，*HTR2A*，*HTR2C*）的靶点存在明显的组织特异性靶点-药物相互作用，其中 *DRD2*，*HTR2A*，*HTR2C* 是 PPI 网络中的主要靶点。本研究中鉴定的脑区如 *DRD1* 和 *DRD2* 的尾状核、*HTR2A* 的前额叶皮层、*HTR2C* 的松果体与先前证明的多巴胺受体通路和 5-羟色胺受体通路的功能部位一致。同时，研究结果得到了先前遗传学研究的支持，例如 *DRD1*，*DRD2*，*HTR2A* 多态性与抗精神病药物治疗反应的显著关联 [27]，并在此基础上更深入地关联到具体的组织部位。

与传统药物研究不同，本研究没有依据疾病本身的作用靶点，而是利用已上市抗精神类药物进行靶点挖掘，一方面有助于相关药物作用机制的研究；另一方面，也为新药研发提供思路。此外，抗精神病药物的靶点不是独立发挥作用，而是以相互作用的特性发挥药效，研究在挖掘精神类药物靶点的基础上，通过网络药理学与组织受体分析，探讨了抗精神病药物靶点的分子机制，为抗精神病药物作用靶点之间的相互关系及抗精神病药物作用的生物学解释提供了新的思路，对开发新的抗精神病药物具有一定的参考价值。但本研究也存在着一定的局限性，首先，靶点的网络药理学分析与组织受体学分析都基于固定的阈值进行考量，当有更多新型药物纳入与更改阈值下，结果不具有稳健性；此外，研究进行组织受体学分析时，采用的 K_i 值来源于 ChEMBL 数据库，不同研究人员实验所得数据有一定偏倚，间接性影响了结论的可靠性；最后，研究挖掘的靶点与可能的生物学过程还需要进一步的临床研究证实。

[参考文献]

[1] Goff D C, Falkai P, Fleischhacker W W, *et al*. The long-term effects of antipsychotic medication on clinical course in schizophrenia[J]. *Am J Psychiatry*, 2017, 174(9): 840-849.

[2] Vasiliu O, Mangalagiu A G, Petrescu B M, *et al*. Next-generation antipsychotics-trends and perspectives beyond dopaminergic and glutamatergic agents[J]. *Eur Psychiatry*, 2023, 66(S1): S558-S559.

[3] Jha M K, Mathew S J. Pharmacotherapies for treatment-resistant

depression: how antipsychotics fit in the rapidly evolving therapeutic landscape[J]. *Am J Psychiatry*, 2023, 180(3): 190–199.

[4] 刘祥玫 . 不同抗精神病药物治疗初诊精神分裂症患者的疗效及服药依从性、不良反应比较 [J]. 中国现代药物应用 , 2022, 16(13): 152–154.

[5] Chow R T S, Whiting D, Favril L, *et al*. An umbrella review of adverse effects associated with antipsychotic medications: the need for complementary study designs[J/OL]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2023, 155: 105454[2024-05-27]. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105454.

[6] Stahl S M, Sy S, Maguire G A. How and when to treat the most common adverse effects of antipsychotics: expert review from research to clinical practice[J]. *Acta Psychiat Scand*, 2021, 143(2): 172–180.

[7] Hopkins A L. Network pharmacology[J]. *Nat Biotechnol*, 2007, 25(10): 1110–1111.

[8] Boezio B, Audouze K, Ducrot P, *et al*. Network-based approaches in pharmacology[J/OL]. *Mol Inform*, 2017, 36(10): 1700048[2024-05-27]. https://doi.org/10.1002/minf.201700048.

[9] Sun J C, Zhao M, Fanous A H, *et al*. Characterization of schizophrenia adverse drug interactions through a network approach and drug classification[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2013: 45898[2024-05-27]. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3782118/. DOI: 10.1155/2013/458989.

[10] Gao L, Feng S, Liu Z Y, *et al*. A computational network analysis based on targets of antipsychotic agents[J/OL]. *Schizophr Res*, 2018, 193:154–160[2024-05-27]. https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.07.041.

[11] Assenov Y, Ramirez F, Schelhorn S E, *et al*. Computing topological parameters of biological networks[J]. *Bioinformatics*, 2008, 24 (2): 282–284.

[12] Shmelkov E, Grigoryan A, Swetnam J, *et al*. Historeceptomic fingerprints for drug-like compounds[J/OL]. *Front Physiol*, 2015, 6: 371[2024-05-27]. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4683199/. DOI: 10.3389/fphys.2015.00371.

[13] Kositsyn Y M, de Abreu M S, Kolesnikova T O, *et al*. Towards novel potential molecular targets for antidepressant and antipsychotic pharmacotherapies[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(11): 9482[2024-05-27]. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10253480/. DOI: 10.3390/ijms24119482.

[14] Joshi R S,Panicker M M. Identifying the *in vivo* cellular correlates of antipsychotic drugs[J/OL]. *eNeuro*, 2018, 5(5)[2024-05-27]. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6354787/. DOI: 10.1523/ENEURO.0220-18.2018.

[15] Lu C, Zhu X N, Feng Y F, *et al*. Atypical antipsychotics antagonize GABAA receptors in the ventral tegmental area GABA neurons to relieve psychotic behaviors[J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(5): 2107–2121.

[16] Guengerich F P. Mechanisms of cytochrome P450-catalyzed oxidations[J]. *ACS Catal*, 2018, 8(12): 10964–10976.

[17] Omura T, Gotoh O. Evolutionary origin of mitochondrial cytochrome P450[J]. *J Biochem*, 2017, 161(5): 399–407.

[18] Lisoway A J, Chen C C, Zai C C, *et al*. Toward personalized medicine in schizophrenia: genetics and epigenetics of antipsychotic treatment[J/OL]. *Schizophr Res*, 2021, 232: 112–124[2024-05-27]. https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.05.010.

[19] 栗睿 , 薛红 .GABAA 受体在神经精神疾病中的作用及治疗潜力 [J]. 世界科学技术 - 中医药现代化 , 2014, 16(10): 2236–2241.

[20] Gaitonde S A, Avet C, de la Fuente Revenga M, *et al*. Pharmacological fingerprint of antipsychotic drugs at the serotonin 5-HT2A receptor[J]. *Mol Psychiatry*, 2024, 29(9): 2753–2764.

[21] Islam F, Men X Y, Yoshida K, *et al*. Pharmacogenetics-guided advances in antipsychotic treatment[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 110(3): 582–588.

[22] Panizzutti B, Bortolasci C C, Spolding B, *et al*. Effects of antipsychotic drugs on energy metabolism[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2024, 274(5): 1125–1135.

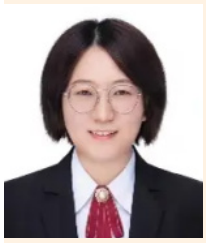
[23] Reynolds G P, McGowan O O. Mechanisms underlying metabolic disturbances associated with psychosis and antipsychotic drug treatment[J]. *J Psychopharmacol*, 2017, 31(11): 1430–1436.

[24] Kyotani Y, Zhao J, Nakahira K, *et al*. The role of antipsychotics and other drugs on the development and progression of neuroleptic malignant syndrome[J/OL]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 18459[2024-05-27].https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10611799/. DOI: 10.1038/s41598-023-45783-z.

[25] Hertzberg L, Katsel P, Roussos P, *et al*. Integration of gene expression and GWAS results supports involvement of calcium signaling in schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2015, 164 (1/3): 92–99.

[26] 张双阳，伍海姗，郭文斌，等．胆红素与精神分裂症的相关研究进展 [J]. 中华神经医学杂志，2022, 21(5)：528-532.

[27] Del Casale A, Simmaco M, Modesti M N, *et al*. DRD2, DRD3, and HTR2A single-nucleotide polymorphisms involvement in high treatment resistance to atypical antipsychotic drugs[J/OL]. *Biomedicines*, 2023, 11(7): 2088[2024-05-27]. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10377184/. DOI: 10.3390/biomedicines11072088.



[专家介绍] 茹原芳：中国药科大学副教授，博士，硕士生导师。参与编写教材 3 部，发表教学研究论文 3 篇。主要学术研究方向为应用统计，先后发表学术论文 10 余篇，主持中央高校基本科研业务费 1 项，主持、参与省级纵向课题 2 项。

《药学进展》征稿启事

《药学进展》由中国药科大学和中国药学会共同主办、中华人民共和国教育部主管，月刊，80 页，全彩印刷。刊物以反映药学科研领域的新方法、新成果、新进展、新趋势为宗旨，以综述、评述为特色，以药学学科进展、技术进展、新药研发各环节前沿科技信息为重点，主要报道医药科研创新链、学科链、技术链、产业链的国内外研究前沿与进展，是一本专注于医药科技前沿、创新药物研发、医药产业前沿的专业媒体。

《药学进展》编委会由国家重大专项化学药总师陈凯先院士担任主编，编委由新药研发技术链政府监管部门、高校科研院所、制药企业、医院、CRO、金融资本及知识产权相关机构 200 余位极具影响力的专家组成。

《药学进展》注重内容策划，加强组稿约稿，以各类专题突出栏目特色。为拓宽报道广度，增加报道深度，“药咖论坛”栏目细分领域和药学学科，已连续组稿策划“肿瘤药理学研究进展”“聚焦心脑血管疾病药物”“糖尿病药物研发策略”“靶向纳米递药系统的创新药物制剂设计”“化学探针在药学领域中的应用”等 90 余个重点专题，并邀请知名专家对每一专题进行评述。同时，本刊还不定期刊登“生物制药论坛”“新技术新方法”“医药知识产权”等专栏，逐步形成系统、全面、前瞻的期刊特色。现以国家自然科学基金、国家重点研发计划的部分选题为报道重点，就以下专题广泛征稿：

- AI 驱动的新药研发范式重构技术突破
- 单细胞组学驱动的精准药物开发
- 孤儿药研发政策创新与价值评估
- 改良型新药价值创造与产业化路径
- 肿瘤干细胞靶向治疗技术突破
- 肝癌分子分型与精准治疗药物开发

欢迎来稿！

投稿系统：http://pps.cpu.edu.cn　联系电话：025-83271227