

· 抑郁症专题 ·

c-Myc在调控抑郁症发病中的作用研究进展

杜帅霖 田旭升

150040 哈尔滨, 黑龙江中医药大学研究生院(杜帅霖); 150040 哈尔滨, 黑龙江中医药大学基础医学院(田旭升)

通信作者: 田旭升, Email: xstian@sina.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2024.03.005

【摘要】 抑郁症是一种在全球范围内发病率较高的常见精神心理疾病, 其病因及发病机制复杂。近年来, 不断有研究发现核转录因子 c-Myc 在抑郁症的发生与发展过程中可能具有一定作用。本文从抑郁症的病理机制出发, 结合现代分子生物学的研究, 综述 c-Myc 与抑郁症之间的关系, 拟阐明 c-Myc 在抑郁症发展过程中的作用, 为抑郁症的临床治疗提供思路。

【关键词】 抑郁症; c-Myc; 线粒体; 综述

基金项目: 黑龙江省自然科学基金(H2018057)

Research progress on the regulation of depressive disorder by c-Myc Du Shuailin, Tian Xusheng
Graduate School, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China (Du SL); School of Basic Medicine, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China (Tian XS)
Corresponding author: Tian Xusheng, Email: xstian@sina.com

【Abstract】 Depressive disorder is a common psychosocial disease with a high incidence in worldwide, and its etiology and pathogenesis are complex. Recent studies have found that the nuclear transcription factor c-Myc may play a certain role in the occurrence and progression of depressive disorder. Starting from the pathological mechanism of depressive disorder and combining with modern molecular biology, this paper systematically summarizes and explores the association between c-Myc and depressive disorder, aiming to elucidate the role of c-Myc in progression of depressive disorder and provide new ideas for the clinical treatment of depressive disorder.

【Key words】 Depressive disorder; c-Myc; Mitochondria; Review

Fund program: Natural Science Foundation of Heilongjiang Province (H2018057)

抑郁症是一种常见的精神疾病, 其典型症状包括持续的悲伤、对日常活动失去兴趣与享受感、能量下降以及显著的生活和社会功能受损^[1], 会影响个体的情绪、认知、行为和身体健康, 引发焦虑情绪、睡眠障碍、食欲变化和精神运动性迟缓等一系列症状。抑郁症是遗传因素、环境因素、生物学变化和心理社会因素等多因素共同导致的疾病^[2-4], 但疾病的具体病理生理机制还需要进一步的研究阐明。

c-Myc 是细胞内的一种转录因子, 其在细胞周期的控制、能量代谢、细胞增殖等多个细胞生命周期中发挥重要作用。相关研究表明, c-Myc 基因是与抑郁症和自杀行为紧密相关的前 5 位关键基因之一^[5], c-Myc 基因在抑郁症患者的海马区和前额叶皮质中表达增加, 这些区域在情绪调节和认知功

能中发挥重要作用^[6]。c-Myc 基因的过度表达可能会干扰大脑部分区域的正常功能, 从而导致抑郁症状的出现。在探究药物治疗方面, 有研究着眼于 c-Myc 抑制剂。与百合提取物使用相关的研究表明, 中药百合提取物通过抑制不可预见性温和应激 (chronic unpredictable mild stress, CUMS) 模型小鼠的 MYC, 影响小胶质细胞活化和炎症介质释放, 减少模型小鼠的抑郁相关行为^[7-8]。百合提取物含药血清可通过下调 MYC, 抑制小胶质细胞的活化并降低 CUMS 模型小鼠海马中的 TNF- α 、IL-1B 和 IL-6 水平。因此, c-Myc 基因可能是治疗抑郁症的潜在靶点之一。本文对炎症反应、神经元的分化和成熟、突触可塑性、神经递质的调控和线粒体功能与 c-Myc 的联系进行综述, 分析 c-Myc 的调控机制, 为发掘抑郁症的治疗靶点提供参考依据。

一、c-Myc 的概述

c-Myc 是一种被广泛研究的原癌基因,属于 Myc 基因家族^[9]。Myc 基因家族包括 c-Myc、N-Myc 和 L-Myc,在细胞增殖、生长和分化等生物学过程中发挥着重要的调控作用^[10]。c-Myc 蛋白由 c-Myc 基因通过转录和翻译产生,在细胞内发挥着广泛的生物学功能^[11]。c-Myc 蛋白是一种转录因子,可以与 DNA 结合,调节多种靶基因的表达。该蛋白通过与 Max 蛋白(myelocytosis-associated protein, Max)等其他蛋白相互作用,形成转录因子复合物,然后结合到 E-box(CACGTG)序列,实现对靶基因的转录调控^[12-13]。c-Myc 通过调控基因表达影响多种生物学过程,如细胞增殖、细胞凋亡、细胞周期调控和基因转录等。c-Myc 在正常生理过程中起着至关重要的作用,如胚胎发育、细胞增殖和组织再生。

相关研究表明,c-Myc 的过度表达或异常激活与许多疾病的发生和发展相关,包括多种肿瘤、心血管疾病和神经系统疾病等^[14-16]。值得注意的是,c-Myc 还与抑郁症的发生、发展相关。Chen 等^[17]对抑郁模型大鼠注射具有抗炎、抗氧化应激和抗细胞凋亡功效的右美托咪定,其能够通过抑制 p38 MAPK/c-Myc/CLIC4 信号通路激活,下调线粒体凋亡通路相关蛋白的表达,从而减少神经元凋亡。另一项研究表明,产前缺氧小鼠表现出 c-Myc 表达水平显著降低,并伴有神经形成减少和抑郁样行为产生^[18]。氟西汀能够增加产前缺氧模型小鼠缺氧 HT22 细胞中 c-Myc 的表达水平,促进细胞增殖,且相较于对照组,采用抗抑郁药氟西汀治疗的研究组,其后代的抑郁样行为显著改善。这些结果进一步证实,产前缺氧下调 c-Myc 导致了小鼠的抑郁样行为。过度表达的 c-Myc 能够影响神经元的分化和成熟过程,进而影响神经递质的合成和释放,并影响突触可塑性和神经递质平衡等与抑郁症相关的生物学过程^[19]。c-Myc 还被发现与炎症反应、免疫系统和线粒体功能等相关,进一步强调了其在抑郁症机制中的潜在作用^[20-22]。然而,关于 c-Myc 与抑郁症之间的确切关系目前还存在一些矛盾和争议,需要进一步的研究阐明。此外,深入探索 c-Myc 的功能和调控机制,有助于更好地理解其与抑郁症之间的关联,并为抑郁症的诊断和治疗提供新的靶点。

二、c-Myc 与抑郁症发生的作用机制

1. 炎症反应:炎症反应在抑郁症发生和发展中发挥着重要的作用。现有研究表明,抑郁症患者常常伴有炎症反应的增加^[23]。c-Myc 的过度表达被认

为可以激活炎症相关的信号通路,并促进炎症介质的产生^[24]。研究发现,c-Myc 能够活化炎症因子基因的转录,如 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6,从而导致炎症反应的增强^[25];并且炎症反应可以通过神经递质系统与抑郁症的发生和发展相关联^[26]。c-Myc 的调节与 Th-1 (type 1 helper T) 细胞的活化有关,这可以进一步促进促炎细胞因子的产生并导致炎症的加剧,例如 Th-1 细胞主要分泌促炎细胞因子,从而促进细胞免疫;而抑郁症的巨噬细胞理论认为,抑郁症的主要症状是促炎细胞因子增加的反映,支持这一理论的临床证据是促炎细胞因子与抑郁情绪、快感缺乏、睡眠障碍、厌食症、性欲下降和疲劳相关,且在接受 IL-2 或干扰素- α (interferon-alpha, IFN- α) 等促炎细胞因子治疗的少数丙型肝炎和某些类型白血病非抑郁患者在治疗后出现了重度抑郁的症状,随后服用抗抑郁药物可减轻这些症状,进一步为该理论提供了支持^[27-29]。因此,c-Myc 的激活可能会导致炎症反应的增加,进而与抑郁症发生和发展息息相关。

此外,c-Myc 的激活还可能导致免疫细胞的异常活化。抑郁症患者的免疫系统常常存在异常活化的情况^[30],如单核细胞和巨噬细胞的活化,这种活化状态可能导致炎症介质的释放和免疫系统的紊乱^[31-32]。因此,c-Myc 与抑郁症之间的炎症反应和免疫系统的相互作用可能是双向的,即 c-Myc 的激活可能会加剧炎症和免疫系统的异常活化,反过来又可能进一步上调 c-Myc 的表达,形成恶性循环,从而促进抑郁症的发生和发展。有效地调节 c-Myc 的表达和活性可能有助于减轻炎症和免疫系统的不适应反应,降低抑郁症的发生风险和严重程度。

2. 神经元分化、成熟与突触可塑性:神经可塑性假说认为神经可塑性失调与抑郁症有着必然的联系,主要通过改变海马结构、神经元再生减少或凋亡增加、信号转导通路障碍以及突触可塑性受损等导致抑郁症的发生。抑郁症患者大脑海马体积较健康者明显缩小,且萎缩程度与抑郁症持续时间及严重程度成正比;而接受抗抑郁治疗患者的海马萎缩程度明显改善^[33]。其中,海马体积缩小可能由海马神经元过度凋亡、再生困难以及突触可塑性降低造成^[34]。c-Myc 与神经元分化、成熟密切相关^[19]。c-Myc 能够激活细胞周期相关基因的表达,推动细胞进入增殖状态并抑制细胞周期抑制因子的表达^[35],有助于维持神经元前体细胞的增殖和特化。在神经系统发育过程中,c-Myc 的过度表达可以促进神经元前

体细胞的增殖和扩增。一旦神经元前体细胞特化为神经元,c-Myc的表达水平会逐渐下降。适当的c-Myc水平下降是神经元分化和成熟的关键,而高水平的c-Myc表达可能抑制神经元特定基因的表达,导致分化受阻^[16]。由此可见c-Myc的适当调控对于抑郁症发生过程中神经元凋亡和再生具有重要作用。

c-Myc还参与神经突触的形成和可塑性^[36]。适当的c-Myc表达有助于神经突触的发育过程,包括突触形成和突触可塑性的调节,而c-Myc的过度表达可能对突触形成和可塑性产生负面影响。Wi等^[37]的研究表明,与对照组相比,注射c-Myc体内重编程因子的脑缺血模型小鼠,其突触前标志物、突触素及突触后标志物突触后密度蛋白95 (postsynaptic density protein 95, PSD95)等突触蛋白的表达增加。PSD-95是突触后密度蛋白的核心成分,也是成熟突触中的关键分子。综上所述,c-Myc的表达改善了慢性缺氧缺血性脑损伤的行为功能,这些修复过程涉及海马体内源性神经形成和突触可塑性等机制。c-Myc作为一个转录因子,可以调节大量基因的转录,也可以直接或间接地调控突触可塑性相关的基因,如突触形成、突触黏附和突触可塑性相关的信号通路分子等。通过改变这些基因的表达,c-Myc可能对突触可塑性产生调节作用;并且c-Myc能与其他神经可塑性调节相关的通路相互作用,如环腺苷酸(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)信号通路、BDNF-酪氨酸激酶B受体信号通路、细胞外信号调节激酶/丝裂原活化蛋白激酶信号通路等。这些通路与突触可塑性、神经回路的形成密切相关,c-Myc通过与其相互作用可能进一步调节突触可塑性,因此c-Myc可以通过影响神经元分化和成熟和突触可塑性导致抑郁症的发生。

3. 神经递质调控: c-Myc在细胞增殖和生长中发挥重要作用,但其在神经系统中的功能仍然不完全清楚,对于神经递质平衡的研究缺乏明确的研究结果。虽然目前尚无明确的证据表明c-Myc直接参与神经递质平衡的调控,但c-Myc可能通过其对细胞增殖和分化的调控间接影响神经递质的合成、释放和再摄取等过程。此外,其他与c-Myc相关的信号通路和转录因子可能与神经递质平衡相关联,对神经递质的调控发挥作用^[38-39]。例如,cAMP响应元结合蛋白(cAMP response element-binding protein, CREB)是一个与c-Myc合作的转录因子,在神经系统中参与多种信号通路的调节。CREB可以调控多种基因的表达,包括一些与神经递质合成相关的基

因,如谷氨酸脱羧酶、酪氨酸羟化酶等;还可以通过调控这些基因的表达影响谷氨酸、多巴胺等神经递质的合成,间接对神经递质发挥作用。根据经典脑内单胺类神经递质假说,单胺类神经递质参与调节机体精神活动、情绪反应以及行为状态等,是调节大脑抑郁和焦虑情绪中不可或缺的重要物质。既往研究证明,脑内5-HT和去甲肾上腺素等单胺类神经递质水平的降低是抑郁症的主要致病因素^[40]。有研究表明,c-Myc对神经递质的影响可以通过其对调节神经元基因表达的作用实现^[41]。在抑郁症患者的脑组织中,c-Myc的表达水平与5-HT等神经递质的浓度有关,并且其表达水平降低与抑郁症发生风险增加之间存在密切联系。此外,还有研究表明,脂肪量和肥胖相关基因(FTO)通过增加体重指数降低多巴胺水平,抑制肾上腺素受体 β_2 (ADRB²)-c-Myc-sirt1通路,从而导致大脑中m6A/m6Am失调,影响抑郁症的发展^[42]。以上研究表明c-Myc对神经递质的表达可通过其调控多个途径影响抑郁症的发生。

4. 线粒体功能: c-Myc在调节细胞能量代谢和线粒体生物合成方面发挥着重要的作用。线粒体是细胞内的细胞器,其功能包括能量产生、氧化还原反应和细胞凋亡等^[43]。现有研究表明,c-Myc的过度表达可能影响线粒体功能,进而影响抑郁症的发生和发展^[44]。c-Myc参与调控细胞的能量代谢,特别是葡萄糖代谢,c-Myc可以促进葡萄糖摄取和利用,并通过调节多个关键基因的表达增加线粒体葡萄糖氧化和三羧酸循环的速率^[45],提供了更多的ATP和还原型辅酶I (nicotinamide adenine dinucleotide, NADH)供细胞使用,从而支持细胞的增殖和生长。然而抑郁症患者常伴有能量代谢紊乱,c-Myc的过度表达可能导致线粒体能量代谢紊乱,从而影响脑细胞的正常功能。

抑郁症患者常伴有氧化应激反应的增强。研究表明,c-Myc的作用与线粒体的氧化应激密切相关^[46]。过度的c-Myc表达可能导致线粒体内活性氧的产生增加,从而引发氧化应激反应^[47]。氧化应激反应可导致线粒体DNA损伤,降低线粒体功能,影响抑郁症的病理生理过程。

抑郁症患者的大脑区域常伴有细胞凋亡的增加^[48]。c-Myc可以调节线粒体相关的细胞凋亡途径和生物合成过程,包括线粒体DNA复制和转录^[49]。其直接调控线粒体RNA聚合酶和其他关键基因的表达,以维持线粒体的数量和功能。c-Myc可以通

过影响核基因转录因子的表达间接调控线粒体基因的表达^[50]；对DNA复制和修复过程产生调控作用从而维持线粒体的稳定性^[51]，如促进线粒体DNA复制和维护酶的表达。相反，c-Myc功能失去或异常表达可能导致线粒体DNA脆性和线粒体功能障碍。线粒体的功能紊乱可能导致细胞凋亡的增加，从而损伤脑细胞，并加重抑郁症的发展。因此，c-Myc可能通过影响线粒体功能与抑郁症之间产生关联，其过度表达可能导致能量代谢紊乱、氧化应激和细胞凋亡等线粒体功能异常，从而影响抑郁症的病理生理过程。

三、总结与展望

目前，关于c-Myc与抑郁症之间的直接关联以及c-Myc在抑郁症发病机制中的具体作用机制尚未得到明确的研究证据。尽管部分研究提出了c-Myc在抑郁症中的潜在作用，但对于其具体作用机制和确切的功能尚未得出一致的结论。抑郁症是一种复杂的精神疾病，受多种因素影响，包括基因、环境和生物化学因素等。研究结果的差异受抑郁症患者个体差异，如年龄、性别、病程和症状严重程度等因素的影响，且c-Myc可能只影响抑郁症复杂机制中的一部分，并与神经递质失衡、炎症反应、遗传因素和心理社会因素等多个因素共同作用，导致难以将c-Myc的作用单一解释为抑郁症发生和发展的关键因素。c-Myc参与调控多个基因和信号通路，其功能多样性可能导致在不同类型的抑郁症患者中具有不同的作用机制。此外，c-Myc在不同器官和组织中可能有不同的功能，这导致研究结果的复杂性进一步增加。此外，研究c-Myc与抑郁症之间关系的方法和技术也存在一些限制，例如大多数研究基于动物模型或细胞实验进行，而不是直接观察抑郁症患者，由此导致结果的偏差；对于c-Myc表达的测量方法和样本来源的选择等技术问题也可能导致矛盾和不一致的结果。因此，为了更好地理解c-Myc和抑郁症之间的关系，仍需要更多的高质量研究验证和解释之前的研究结果，如采用更精准的技术方法、更大规模的研究样本和长期追踪研究等。仅靠目前的证据，还无法得出明确的结论。

针对上述问题，希望未来的研究能进一步细化c-Myc的作用机制。针对c-Myc的治疗策略主要聚焦于两个方面，具体如下：(1) 阻断c-Myc的过度表达或活性。由于c-Myc在多种肿瘤中表达过度，部分抗肿瘤药物已被研究用于抑制c-Myc的表达或功

能，例如小分子化合物SD-36和JQ1可以干扰c-Myc的结合活性，从而抑制其转录调控的效应^[52-53]；其他方法包括使用RNA干扰技术或抗体抑制c-Myc的表达或活性^[54]。(2) 利用c-Myc的功能调控干预抑郁症。c-Myc参与调控与抑郁症的生理和病理过程相关的信号通路，因此，通过干预c-Myc调控的相关通路可影响抑郁症的发生和发展。进一步研究患者间c-Myc的表达差异对抑郁症发生和治疗反应的影响有助于完善个体化的治疗方案，相较于其在肿瘤增殖、转移、促进肿瘤凋亡的过程研究，目前针对抑郁症与c-Myc相关的治疗策略主要涉及阻断c-Myc过度表达或活性、利用c-Myc的功能调控干预抑郁症等方面。结合其他治疗手段，如药物治疗、心理治疗和脑神经调控等，将c-Myc作为靶点的组合治疗策略可能为提高抑郁症的治疗效果及探索更加综合和个体化的治疗方案提供新思路。进行更大规模的临床研究和试验，通过纵向研究、多中心研究和临床实践评估c-Myc相关治疗策略的疗效和安全性，能够进一步验证c-Myc作为抑郁症的治疗靶点的可行性。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 资料收集与整理、论文撰写为杜帅霖，选题设计及论文修订为田旭升

参 考 文 献

- [1] Hammen C, Watkins E. Depression[M]. London: Routledge, 2018.
- [2] Arnaud AM, Brister TS, Duckworth K, et al. Impact of major depressive disorder on comorbidities: a systematic literature review[J]. J Clin Psychiatry, 2022, 83(6): 21r14328. DOI: 10.4088/JCP.21r14328.
- [3] Thapar A, Eyre O, Patel V, et al. Depression in young people[J]. Lancet, 2022, 400(10352): 617-631. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01012-1.
- [4] Deyama S, Duman RS. Neurotrophic mechanisms underlying the rapid and sustained antidepressant actions of ketamine[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2020, 188: 172837. DOI: 10.1016/j.pbb.2019.172837.
- [5] Zeng D, He S, Ma C, et al. Network-based approach to identify molecular signatures in the brains of depressed suicides[J]. Psychiatry Res, 2020, 294: 113513. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.113513.
- [6] Liu S, Xiu J, Zhu C, et al. Fat mass and obesity-associated protein regulates RNA methylation associated with depression-like behavior in mice[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 6937. DOI: 10.1038/s41467-021-27044-7.
- [7] Zhang K, Zhang C, Teng X, et al. Bioinformatics and computational chemistry approaches to explore the mechanism of the anti-depressive effect of ligustilide[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 5417. DOI: 10.1038/s41598-023-32495-7.

- [8] Fu C, Shuang Q, Liu Y, et al. Baihe extracts reduce the activation and apoptosis of microglia in the hippocampus of mice with depression-like behaviors by downregulating MYC[J]. ACS Chem Neurosci, 2022, 13(5): 587-598. DOI: 10.1021/acchemneuro.1c00439.
- [9] Lee E, Lee JW, Lee B, et al. Genomic profile of MYCN non-amplified neuroblastoma and potential for immunotherapeutic strategies in neuroblastoma[J]. BMC Med Genomics, 2020, 13(1): 171. DOI: 10.1186/s12920-020-00819-5.
- [10] Zhou Y, Gao X, Yuan M, et al. Targeting Myc Interacting proteins as a winding path in cancer therapy[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 748852. DOI: 10.3389/fphar.2021.748852.
- [11] Chen S, Cao X, Zhang J, et al. circVAMP3 drives CAPRIN1 phase separation and inhibits hepatocellular carcinoma by suppressing c-Myc translation[J]. Adv Sci (Weinh), 2022, 9(8): e2103817. DOI: 10.1002/advs.202103817.
- [12] Venkateswaran N, Conacci-Sorrell M. MYC leads the way[J]. Small GTPases, 2020, 11(2): 86-94. DOI: 10.1080/21541248.2017.1364821.
- [13] Dominguez-Sola D, Ying CY, Grandori C, et al. Author correction: non-transcriptional control of DNA replication by c-Myc[J]. Nature, 2023, 619(7969): E39. DOI: 10.1038/s41586-023-06284-1.
- [14] Fatma H, Maurya SK, Siddique HR. Epigenetic modifications of c-MYC: role in cancer cell reprogramming, progression and chemoresistance[J]. Semin Cancer Biol, 2022, 33: 166-176. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.11.008.
- [15] Zhao L, Wang J, Wang P, et al. Oct4 cooperates with c-Myc to improve mesenchymal-to-endothelial transition and myocardial repair of cardiac-resident mesenchymal stem cells[J]. Stem Cell Res Ther, 2022, 13(1): 445. DOI: 10.1186/s13287-022-03120-7.
- [16] Ma JJ, Ju X, Xu RJ, et al. Telomerase reverse transcriptase and p53 regulate mammalian peripheral nervous system and CNS axon regeneration downstream of c-Myc[J]. J Neurosci, 2019, 39(46): 9107-9118. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0419-19.2019.
- [17] Chen Y, Li L, Zhang J, et al. Dexmedetomidine alleviates lipopolysaccharide-induced hippocampal neuronal apoptosis via inhibiting the p38 MAPK/c-Myc/CLIC4 signaling pathway in rats[J]. Mol Neurobiol, 2021, 58(11): 5533-5547. DOI: 10.1007/s12035-021-02512-9.
- [18] Zeng H, Wei B, Liu J, et al. Hypoxia-inducible factor regulates ten-eleven translocated methylcytosine dioxygenase 1-c-Myc binding involved in depression-like behavior in prenatal hypoxia offspring[J]. Neuroscience, 2022, 502: 41-51. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2022.08.014.
- [19] Fan W, Tang S, Fan X, et al. SIRT1 regulates sphingolipid metabolism and neural differentiation of mouse embryonic stem cells through c-Myc-SMPDL3B[J]. Elife, 2021, 10: e67452. DOI: 10.7554/eLife.67452.
- [20] Yang H, Said AM, Huang H, et al. Chlorogenic acid depresses cellular bioenergetics to suppress pancreatic carcinoma through modulating c-Myc-TFR1 axis[J]. Phytother Res, 2021, 35(4): 2200-2210. DOI: 10.1002/ptr.6971.
- [21] Alizadeh B, Salehzadeh A, Ranji N, et al. Effects of N-acetyl cysteine on genes expression of c-Myc, and Ask-1, histopathological, oxidative stress, inflammation, and apoptosis in the liver of male rats exposed to cadmium[J]. Biol Trace Elem Res, 2022, 200(2): 661-668. DOI: 10.1007/s12011-021-02670-w.
- [22] Gnanaprakasam JN, Wang R. MYC in regulating immunity: metabolism and beyond[J]. Genes (Basel), 2017, 8(3): 88. DOI: 10.3390/genes8030088.
- [23] Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The bidirectional relationship of depression and inflammation: double trouble[J]. Neuron, 2020, 107(2): 234-256. DOI: 10.1016/j.neuron.2020.06.002
- [24] Sipos F, Firneisz G, Múzes G. Therapeutic aspects of c-Myc signaling in inflammatory and cancerous colonic diseases[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(35): 7938-7950. DOI: 10.3748/wjg.v22.i35.7938.
- [25] Dong Y, Yang Q, Niu R, et al. Modulation of tumor-associated macrophages in colitis-associated colorectal cancer[J]. J Cell Physiol, 2022, 237(12): 4443-4459. DOI: 10.1002/jep.30906.
- [26] Otte J, Dyberg C, Pepich A, et al. MYCN function in neuroblastoma development[J]. Front Oncol, 2020, 10: 624079. DOI: 10.3389/fonc.2020.624079.
- [27] Capuron L, Gummick JF, Musselman DL, et al. Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions[J]. Neuropsychopharmacology, 2002, 26(5): 643-652. DOI: 10.1016/S0893-133X(01)00407-9.
- [28] Capuron L, Ravaut A, Neveu PJ, et al. Association between decreased serum tryptophan concentrations and depressive symptoms in cancer patients undergoing cytokine therapy[J]. Mol Psychiatry, 2002, 7(5): 468-473. DOI: 10.1038/sj.mp.4000995.
- [29] Benedetti F, Zanardi R, Mazza MG. Antidepressant psychopharmacology: is inflammation a future target?[J]. Int Clin Psychopharmacol, 2022, 37(3): 79-81. DOI: 10.1097/YIC.0000000000000403.
- [30] Yroni A, Sporer M, Péran P, et al. Electroconvulsive therapy, depression, the immune system and inflammation: a systematic review[J]. Brain Stimul, 2018, 11(1): 29-51. DOI: 10.1016/j.brs.2017.10.013.
- [31] Nandan D, Rath CT, Reiner NE. Leishmania regulates host macrophage miRNAs expression by engaging transcription factor c-Myc[J]. J Leukoc Biol, 2021, 109(5): 999-1007. DOI: 10.1002/JLB.4RU0920-614R.
- [32] Kerneur C, Cano CE, Olive D. Major pathways involved in macrophage polarization in cancer[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1026954. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1026954.
- [33] 魏乐, 黄欣怡, 唐中秋, 等. 海马神经突触可塑性在抑郁症防治机制中的研究进展[J]. 湖北民族大学学报(医学版), 2021, 38(3): 73-76. DOI: 10.13501/j.cnki.42-1590/r.2021.03.016.
- [34] 连嘉惠, 张治楠, 梁丽艳, 等. 抑郁状态下海马突触可塑性变化及相关机制[J]. 医学综述, 2019, 25(13): 2541-2547. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2019.13.010.
- [35] Lian JH, Zhang ZN, Liang LY, et al. Biology of depression: hippocampus and synaptic plasticity[J]. Medical Recapitulate, 2019, 25(13): 2541-2547.
- [35] Cai C, Hu X, Dai P, et al. c-Myc regulates neural stem cell quiescence and activation by coordinating the cell cycle and mitochondrial remodeling[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 306. DOI: 10.1038/s41392-021-00664-7.

- [36] Zhao Y, Zhang H, Zhang Y, et al. Rapid eye movement sleep deprivation enhances adenosine receptor activation and the CREB1/YAP1/c-Myc axis to alleviate depressive-like behaviors in rats[J]. ACS Chem Neurosci, 2022, 13(15): 2298-2308. DOI: 10.1021/acscchemneuro.2c00167.
- [37] Wi S, Yu JH, Kim M, et al. In vivo expression of reprogramming factors increases hippocampal neurogenesis and synaptic plasticity in chronic hypoxic-ischemic brain injury[J]. Neural Plast, 2016, 2016: 2580837. DOI: 10.1155/2016/2580837.
- [38] Ritchie JTS. Modulation of novel drug targets in neurotransmitter signalling to eradicate leukaemic stem cells in chronic myeloid leukaemia[D]. Glasgow: University of Glasgow, 2019.
- [39] Chen Y, Li L, Zhang J, et al. Dexmedetomidine alleviates lipopolysaccharide-induced hippocampal neuronal apoptosis via inhibiting the p38 MAPK/c-Myc/CLIC4 signaling pathway in rats[J]. Mol Neurobiol, 2021, 58(11): 5533-5547. DOI: 10.1007/s12035-021-02512-9.
- [40] 姚娇, 杨岩涛, 艾启迪, 等. 神经递质功能与抑郁症发病的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2023, 39(7): 1217-1221. DOI: 10.12356/CPB202204076.
Yao J, Yang YT, Ai QD, et al. Review of research progress on neurotransmitter function and depression[J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2023, 39(7): 1217-1221.
- [41] Li QF, Lu WT, Zhang Q, et al. Proprietary medicines containing bupleurum Chinese DC. (chaihu) for depression: network meta-analysis and network pharmacology prediction[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 773537. DOI: 10.3389/fphar.2022.773537.
- [42] Li C, Xu P, Huang Y, et al. RNA methylations in depression, from pathological mechanism to therapeutic potential[J]. Biochem Pharmacol, 2023, 215: 115750. DOI: 10.1016/j.bcp.2023.115750.
- [43] Manoj KM, Gideon DA, Jaeken L. Why do cells need oxygen? Insights from mitochondrial composition and function[J]. Cell Biol Int, 2022, 46(3): 344-358. DOI: 10.1002/cbin.11746.
- [44] Purhonen J, Klefström J, Kallijärvi J. MYC-an emerging player in mitochondrial diseases[J]. Front Cell Dev Biol, 2023, 11: 1257651. DOI: 10.3389/fcell.2023.1257651.
- [45] Fadaka A, Ajiboye B, Ojo O, et al. Biology of glucose metabolism in cancer cells[J]. J Oncol Sci, 2017, 3(2): 45-51. DOI: 10.1016/J.Jons.2007.06.002.
- [46] Zhang L, Yang W, Yang J, et al. GPRC5A regulates proliferation and oxidative stress by inhibiting the STAT3/Socs3/c-MYC pathway in hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Biochem Nutr, 2023, 73(1): 43-51. DOI: 10.3164/jcbn.22-125.
- [47] Ronca R, Ghedini GC, Maccarinelli F, et al. FGF trapping inhibits multiple myeloma growth through c-Myc degradation-induced mitochondrial oxidative stress[J]. Cancer Res, 2020, 80(11): 2340-2354. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-2714.
- [48] Ghaffari-Nasab A, Javani G, Yousefi H, et al. Prolonged stress-induced depression-like behaviors in aged rats are mediated by endoplasmic reticulum stress and apoptosis in the hippocampus[J]. Neurosci Res, 2024, 198: 39-46. DOI: 10.1016/j.neures.2023.06.011.
- [49] Sarosiek KA, Fraser C, Muthalagu N, et al. Developmental regulation of mitochondrial apoptosis by c-Myc governs age- and tissue-specific sensitivity to cancer therapeutics[J]. Cancer Cell, 2017, 31(1): 142-156. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.11.011.
- [50] Popay TM, Wang J, Adams CM, et al. MYC regulates ribosome biogenesis and mitochondrial gene expression programs through its interaction with host cell factor-1 [J]. Elife, 2021, 10: e60191. DOI: 10.7554/eLife.60191.
- [51] Dominguez-Sola D, Ying CY, Grandori C, et al. Author correction: non-transcriptional control of DNA replication by c-Myc[J]. Nature, 2023, 619(7969): E39. DOI: 10.1038/s41586-023-06284-1.
- [52] Bai L, Zhou H, Xu R, et al. A potent and selective small-molecule degrader of STAT3 achieves complete tumor regression in vivo[J]. Cancer Cell, 2019, 36(5): 498-511.e17. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.10.002.
- [53] Wang J, Liu Z, Wang Z, et al. Targeting c-Myc: JQ1 as a promising option for c-Myc-amplified esophageal squamous cell carcinoma[J]. Cancer Lett, 2018, 419: 64-74. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.01.051.
- [54] Madden SK, de Araujo AD, Gerhardt M, et al. Taking the Myc out of cancer: toward therapeutic strategies to directly inhibit c-Myc[J]. Mol Cancer, 2021, 20(1): 3. DOI: 10.1186/s12943-020-01291-6.

(收稿日期: 2023-10-23)

(本文编辑: 郑圣洁)